



(19)

Generated Document.

(11) Publication number:

07252216 A

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(51) Intl. Cl.: C07D207/09 A61K 31/40 A61K 31/445
A61K 31/495 A61K 31/505 A61K 31/55
C07D211/10 C07D211/22 C07D211/26
C07D211/44 C07D295/10 C07D295/12
C07D295/22 C07D401/06 C07D401/06
C07D401/06 C07D401/06 C07D401/06
C07D401/06 C07D405/06 C07D405/12
C07D409/06 C07D413/06 C07D471/04

(21) Application number: 06291169

(22) Application date: 25.11.94

(30) Priority: 22.06.87 JP 62155058

(43) Date of application
publication: 03.10.95(84) Designated
contracting states:

(71) Applicant: EISAI CO LTD

(72) Inventor: SUGIMOTO HACHIRO
TSUCHIYA YUTAKA
HIGURE KUNIZO
KARIBE NORIO
IIMURA YOICHI
SASAKI ATSUSHI
YAMANISHI YOSHIHARU
OGURA HIROO
ARAKI SHIN
OZASA TAKASHI
KUBOTA ATSUHIKO
OZASA MICHIKO
YAMATSU KIYOMI

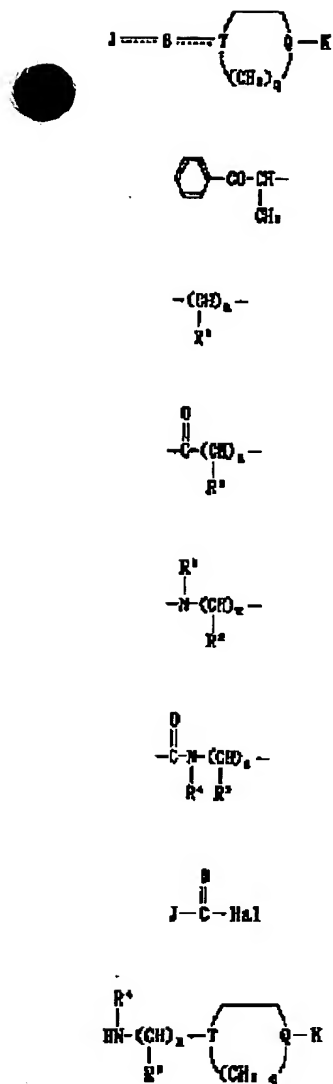
(74) Representative:

(54) CYCLIC AMINE
DERIVATIVE

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a new cyclic amine derivative having strong and highly highly selective anti-acetylcholine esterase activity and effective in the treatment or prophylaxis of a disease of central nervous system.

CONSTITUTION: This is a compound of formula I [J is a phenyl, a pyridyl, a cyclohexyl, an indanyl, an indanonyl, an indenyl, formula II, a lower alkyl, etc.; B is formula III to formula VI [R₂ is H or methyl; R₃ is H, a lower alkyl, an acyl, a phenyl, a benzyl, etc.; R₄ is H, a lower alkyl or a phenyl; (n)=0-10], etc.; T is N or C; Q is N, C or N →O; K is H, a phenyl, an arylalkyl, a cinnamyl, a lower alkyl, a pyridinemethyl, a cycloalkylalkyl, an acyl, etc.; (q)=1-3] or its pharmaceutically allowable salt, e.g. 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-indanone)-2-yl]methylpiperidine. A compound of formula I in which B is a group of formula VI is obtained by reacting an acid halide of formula VII with a cyclic amine derivative of formula VIII.



I

II

III

IV

V

VI

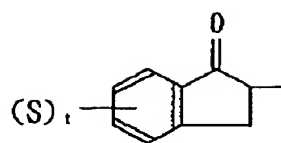
VII

VIII

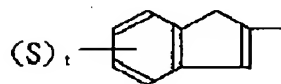
(11) 特許番号

(24)登録日 平成9年(1997)12月26日

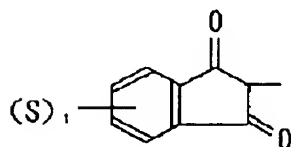
〔式中、
Jは下記式
【化2】



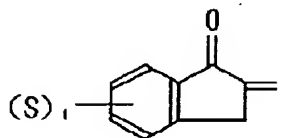
インダノニル



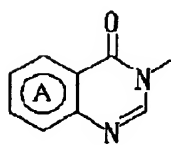
インデニル



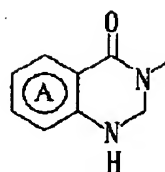
インダンジオニル



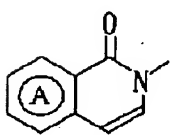
インダノリデニル



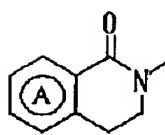
(a)



(b)



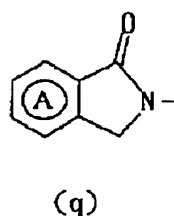
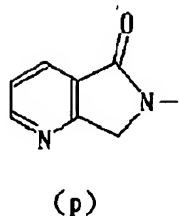
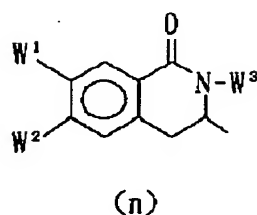
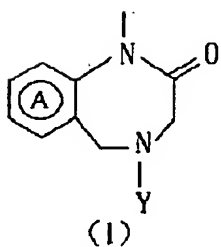
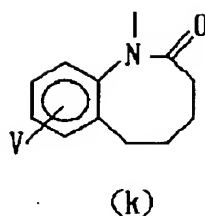
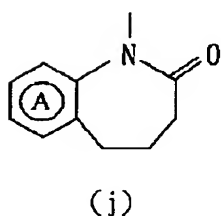
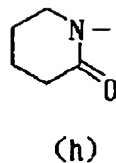
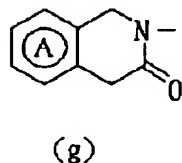
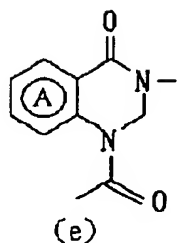
(c)



(d)

5

6



(式中、S は炭素数 1 ～ 6 の低級アルキル基、炭素数 1 ～ 6 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子又は水酸基を意味する。l は 0 又は 1 ～ 4 の整数を意味する。更に (S) は結合しているフェニル環の隣りあう炭素間でメチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基を形成していてもよい。式 (l) における Y は水素原子又は炭素数 1 ～ 6 の低級アルキル基を意味し、式 (k) における V は水素原子又は炭素数 1 ～ 6 の低級アルコキシ基、式 (n) における W¹ 及び W² はそれぞれ水素原子、炭素数 1 ～ 6 の低級アルキル基又は炭素数 1 ～ 6 の低級アルコキシ基、W³ は水素原子又は炭素数 1 ～ 6 の低級アルキル基を意味する。式 (a) ～ (e)、(g)、(j)、(l) 及び (q) におけるフェニル環

A は炭素数 1 ～ 6 のアルキル基又は炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ基によって置換されていてもよい。) で表される基から選択された一価又は二価の基を意味する。B は式 $-(CHR^1)_n-$ (式中、n は 0 又は 1 ～ 10 の整数、R¹ はそれぞれ独立に水素原子又はメチル基を意味する) で示される基、式 $=(CH-CH=CH)_b-$ (式中、b は 1 ～ 3 の整数を意味する) で示される基、式 $=CH-(CH_2)_c-$ (式中、c は 0 又は 1 ～ 9 の整数を意味する) で示される基、又は式 $=(CH-CH)_d=$ (式中、d は 0 又は 1 ～ 5 の整数を意味する) で示される基を意味する。K は置換基として、ハロゲン化されていてもよい炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、

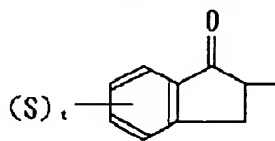
カルボキシル基、ベンジルオキシ基、炭素数 1 ～ 6 のアルコシカルボニル基、アミノ基、炭素数 1 ～ 6 のモノアルキルアミノ基、炭素数 1 ～ 6 のジアルキルアミノ基、カルバモイル基、炭素数 1 ～ 6 のアシルアミノ基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、炭素数 1 ～ 6 のア

ルキルアミノカルボニル基、炭素数 1 ～ 6 のアルキルカルボニルオキシ基、水酸基、ホルミル基又はアルコシ(炭素数 1 ～ 6) アルキル(炭素数 1 ～ 6) 基を有していてもよいフェニルアルキル基を意味する。

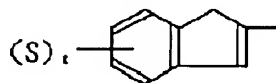
【化 4】

----- は単結合もしくは二重結合を意味する。

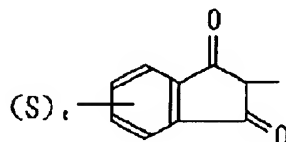
但し、J が 5,6-ジメトキシ-1-インダノン-2-イル基で B が -CH₂- 基で K が無置換のベンジル基であるものは除く。また n が 0 の時 J は式 (a) 又は (q) で示される基ではなく、K がベンジル基で n が 0 の時、J は式



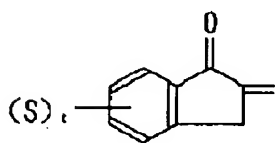
インダノニル



インデニル



インダンジオニル



インダノリデニル

(式中、S 及び t は前記の意味を示す。) で表される基から選択された一価又は二価の基である請求項 1 記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

【請求項 3】 B が式 - (CH₂)_n - で示される基で、n が 1 ～ 10 の整数である請求項 2 記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

【請求項 4】 化合物が

1-ベンジル-4-((5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-((5-メトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-((5,6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-((5,6-メチレンジオキシ-1-イ

10 (d) で示される基ではない。]

【請求項 2】 J が式

【化 5】

ンダノン)-2-イル)メチルピペリジン、

1-(m-ニトロベンジル)-4-((5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジン、

1-(m-フルオロベンジル)-4-((5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-(3-((5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル)プロピル)ピペリジン、

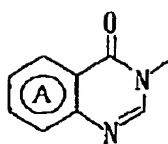
1-ベンジル-4-((5-イソプロポキシ-6-メトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジン、又は

1-ベンジル-4-((5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル)プロベニル)ピペリジンである

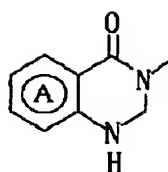
請求項 2 記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

【請求項 5】 J が式

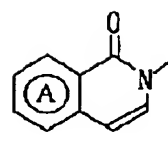
【化 6】



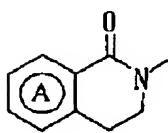
(a)



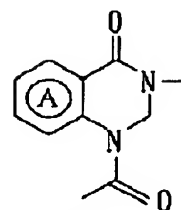
(b)



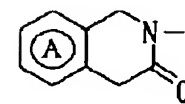
(c)



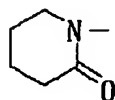
(d)



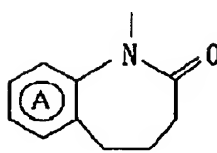
(e)



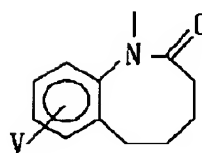
(g)



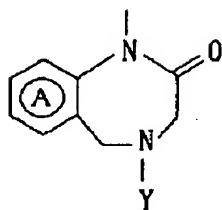
(h)



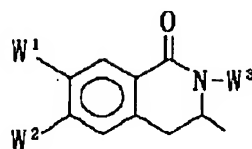
(j)



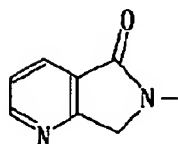
(k)



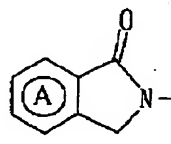
(l)



(n)



(p)



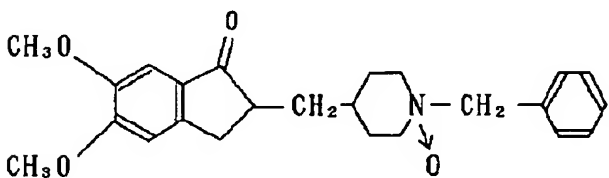
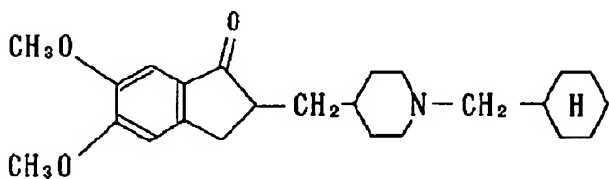
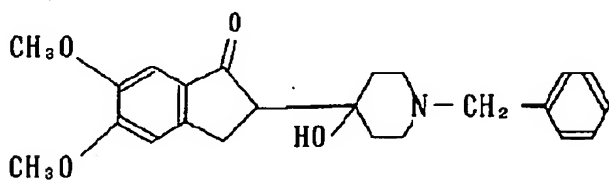
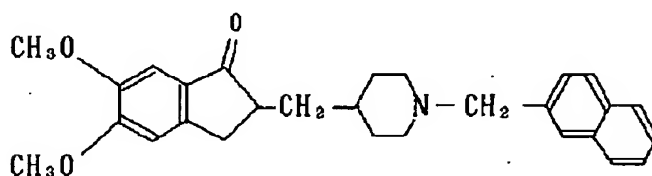
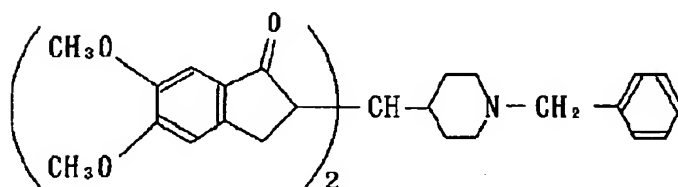
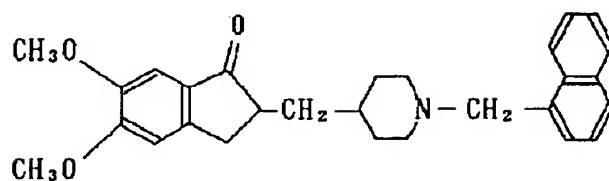
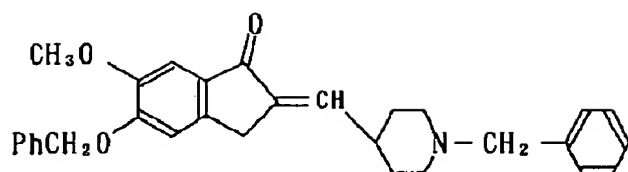
(q)

(式中、フェニル環 A、Y、V、W¹、W² 及び W³ は前記の意味を示す。) で表される基から選択された一箇の基であり、B が式 $-(CH_2)_n-$ で示される基で、n が 0 又は 1 ~ 6 の整数である請求項 1 記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

【請求項 6】 n が 2 である請求項 5 記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

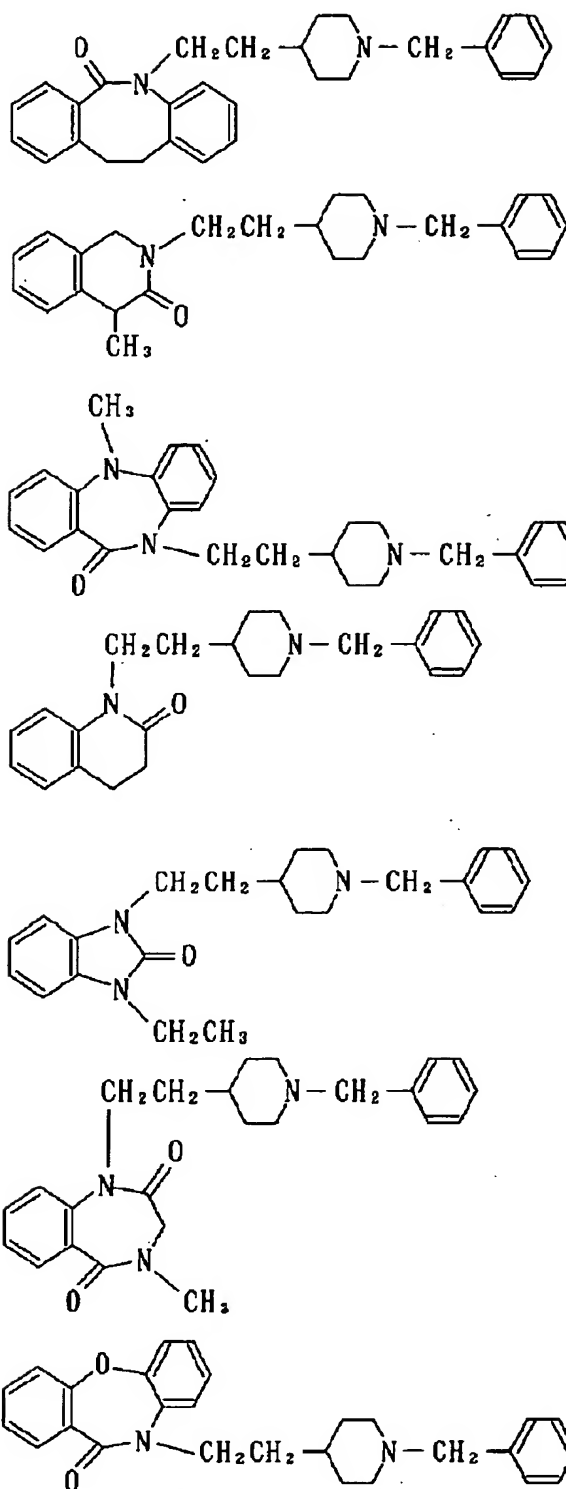
【請求項 7】 下記式で表される化合物群から選択される環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

【化 7】



【請求項 8】 下記式で表される化合物群から選択される製剤アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

【化 8】



【請求項 9】 請求項 1～8 のいずれか一項に記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩を有効成分とするアセチルコリンエステラーゼ阻害剤。

【請求項 10】 請求項 1～8 のいずれか一項に記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩を有効成分とする各種老人性痴呆症治療・予防剤。

【請求項 11】 各種老人性痴呆症がアルツハイマー型老年痴呆である請求項 10 記載の治療・予防剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、医薬として優れた作用を有する新規環状アミン誘導体に関する。

【0002】

【発明に至る背景及び従来技術】 老年人口が急激に増大する中で、アルツハイマー型老年痴呆などの老年痴呆の治療法を確立することが渴望されている。しかしなが

16

一セ阻害作用に基づいて見出されたもので、従って中枢性コリン機能、即ち神経伝達物質としてのアセチルコリンの生体内の欠乏が原因とされる種々の疾患の治療・予防に有効である。代表的なものとしては、アルツハイマー型老年痴呆に代表される各種痴呆があるが、そのほかハンチントン舞蹈病、ピック病、晩発性運動異常症などを挙げることができる。

【 0 0 6 】 従って、本発明の目的は、医薬としてとりわけ中枢神経系の疾患の治療・予防に有効な新規環状アミン誘導体を提供すること、この新規環状アミン誘導体の製造方法を提供すること、及びそれを有効成分とする医薬を提供することである。

【 0 0 0 7 】

[0 0 0 8]

【化9】



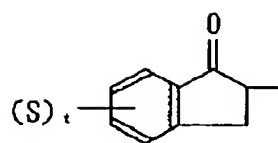
【 0 0 1 0 】

【化 1 0】

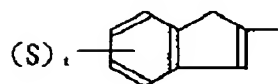
【0005】本発明化合物は、アセチルコリンエステラ

17

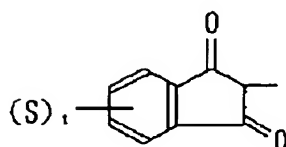
18



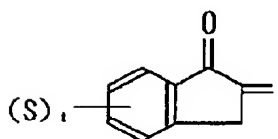
インダノニル



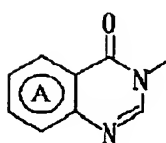
インデニル



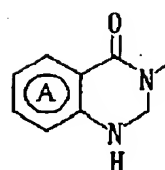
インダンジオニル



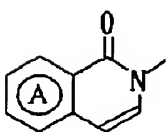
インダノリデニル



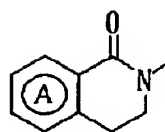
(a)



(b)



(c)

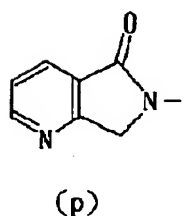
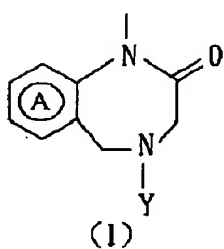
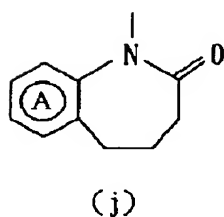
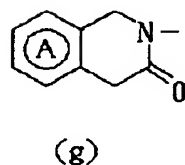
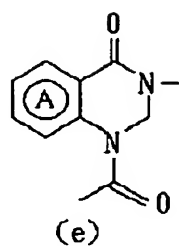


(d)

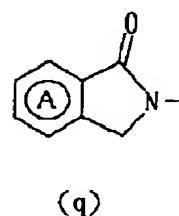
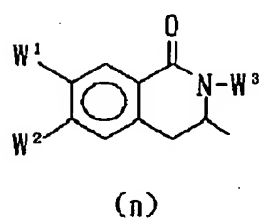
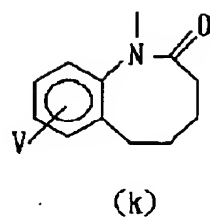
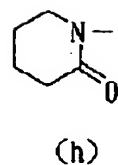
【 0 0 1 1 】

【 化 1 1 】

19



20



【0012】(式中、S は炭素数 1～6 の低級アルキル基、炭素数 1～6 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子又は水酸基を意味する。l は 0 又は 1～4 の整数を意味する。更に (S)、は結合しているフェニル環の隣りあう炭素間でメチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基を形成していてもよい。

【0013】式(l)における Y は水素原子又は炭素数 1～6 の低級アルキル基を意味し、式(k)における V は水素原子又は炭素数 1～6 の低級アルコキシ基、式(n)における W¹ 及び W² はそれぞれ水素原子、炭素数 1～6 の低級アルキル基又は炭素数 1～6 の低級アルコキシ基、W³ は水素原子又は炭素数 1～6 の低級アルキル基を意味する。

る。

【0014】式(a)～(e)、(g)、(j)、(l)及び(q)におけるフェニル環 A は炭素数 1～6 のアルキル基又は炭素数 1～6 のアルコキシ基によって置換されていてもよい。)で表される基から選択された一価又は二価の基を意味する。

【0015】B は式-(CHR¹)_n- (式中、n は 0 又は 1～10 の整数、R¹ はそれぞれ独立に水素原子又はメチル基を意味する)で示される基、式=(CH-CH=CH)_b- (式中、b は 1～3 の整数を意味する)で示される基、式=CH-(CH₂)_c- (式中、c は 0 又は 1～9 の整数を意味する)で示される基、又は式=(CH-CH)_d= (式中、d は 0 又は

1 ～ 5 の整数を意味する) で示される基を意味する。

【 0 0 1 6 】 K は置換基として、ハロゲン化されていて
もよい炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、炭素数 1 ～ 6 のアル
コキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、カルボキシ基、
ベンジルオキシ基、炭素数 1 ～ 6 のアルコキシカルボ
ニル基、アミノ基、炭素数 1 ～ 6 のモノアルキルアミノ
基、炭素数 1 ～ 6 のジアルキルアミノ基、カルバモイル
基、炭素数 1 ～ 6 のアシルアミノ基、シクロヘキシルオ

キシカルボニル基、炭素数 1 ～ 6 のアルキルアミノカル
ボニル基、炭素数 1 ～ 6 のアルキルカルボニルオキシ
基、水酸基、ホルミル基又はアルコキシ (炭素数 1 ～
6) アルキル (炭素数 1 ～ 6) 基を有していてもよいフ
ェニルアルキル基を意味する。

【 0 0 1 7 】

【 化 1 2 】

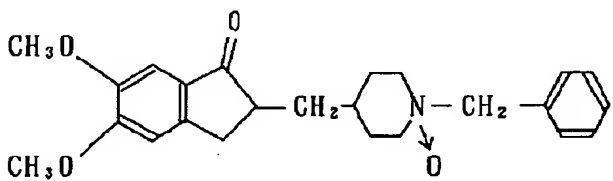
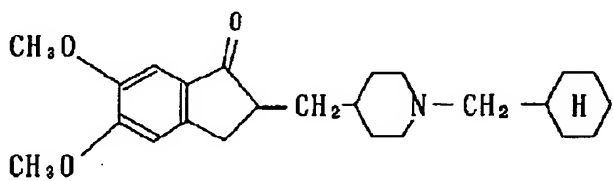
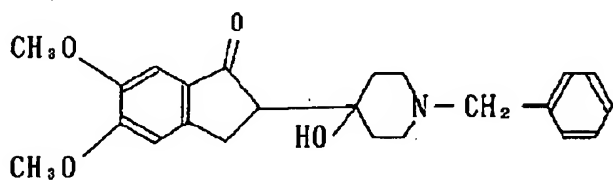
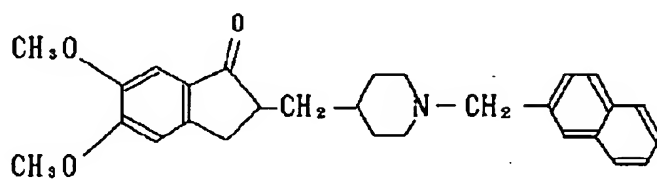
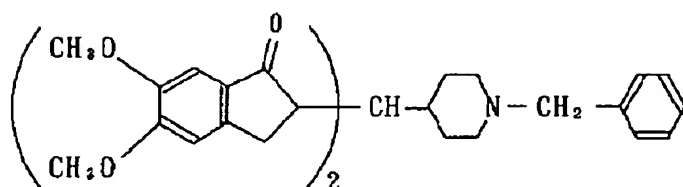
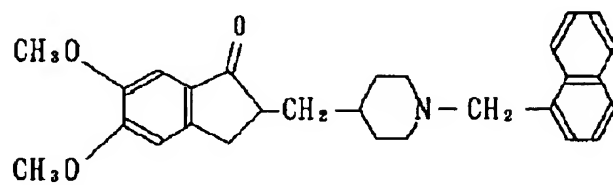
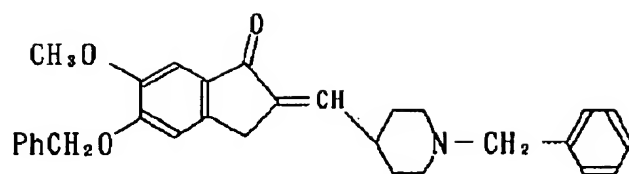
----- は単結合もしくは二重結合を意味する。

【 0 0 1 8 】 但し、J が 5,6-ジメトキシ-1-インダ
ノン-2-イル基で B が -CH₂- 基で K が無置換のベンジ
ル基であるものは除く。また r が 0 の時 J は式 (a) 又は
(q) で示される基ではなく、K がベンジル基で r が 0 の
時、J は式 (d) で示される基ではない。J また、上記以

外の本発明の目的化合物として、下記式で表される化合
物群から選択される環状アミン誘導体又はその薬理学的
に許容できる塩が挙げられる。

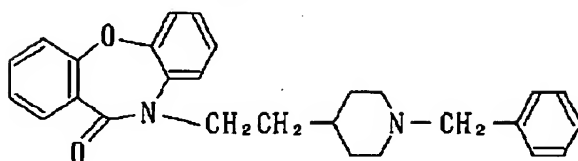
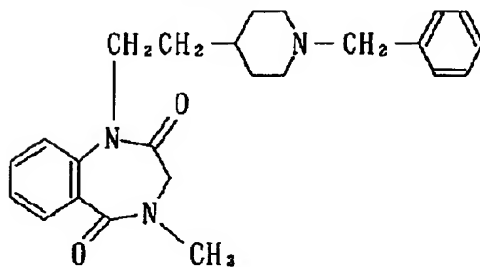
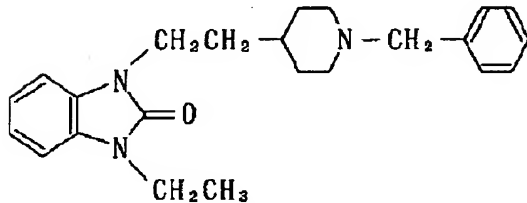
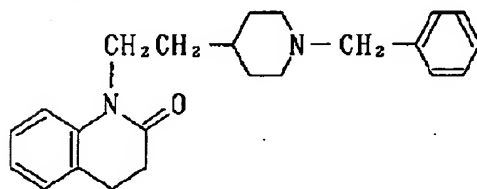
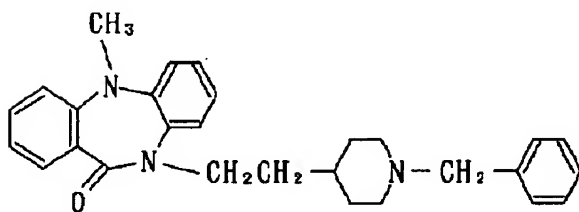
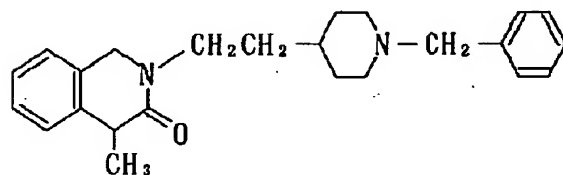
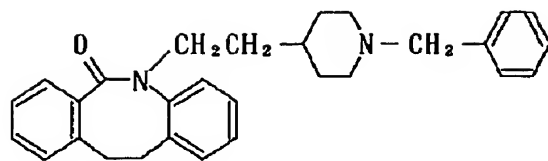
【 0 0 1 9 】

【 化 1 3 】



25

26



【0021】本発明化合物（I）における上記の定義において、S, Y, w^1 , w^2 , w^3 にみられる炭素数 1～6 の低級アルキル基とは、炭素数 1～6 の直鎖もしくは分枝状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基（アミル基）、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメ

チルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-

2-メチルプロピル基などを意味する。これらのうち好ましい基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基などを挙げることができ、最も好ましいものはメチル基である。また S , v , w^1 , w^2 にみられる炭素数 1~6 の低級アルコキシ基とは、上記炭素数 1~6 の低級アルキル基から誘導されるアルコキシ基が挙げられる。

【0022】 J が上記式で表される、インダノニル基、インデニル基、インダンジオニル基又はインダノリデニル基から選ばれる基である場合、 S としては炭素数 1~6 のアルキル基又は炭素数 1~6 のアルコキシ基が好ましく、特に S がメトキシ基で l が 1~3 のものが好ましい。

【0023】 J が上記式 (a)~(e), (g), (h), (j), (k), (l), (n), (p), (q) で示される環状アミド化合物から誘導される一価の基である場合、フェニル環 A の置換基である炭素数 1~6 のアルキル基又は炭素数 1~6 のアルコキシ基としては、上記で例示したものが挙げられる。なお、式 (j), (l) において、右側の環は 7 員環であり、式 (k) において右側の環は 8 員環である。

【0024】 B の定義において、は式 $-(CHR^1)-$ で示される基は、 R^1 が水素原子である場合は式 $-(CH_2)-$ で表され、更にアルキレン鎖のいずれかの炭素原子に 1 つ又はそれ以上のメチル基が結合していてもよいことを意味する。

【0025】 J が上記式で表される、インダノニル基、インデニル基、インダンジオニル基又はインダノリデニル基から選ばれる基である場合、 B は式 $-(CH_2)_n-$ で示される基で、 n が 1~10 の整数であるものが好ましく、 J が上記式 (a)~(e), (g), (h), (j), (k), (l), (n), (p), (q) で示される環状アミド化合物から誘導される一価の基である場合、 B が式 $-(CH_2)_n-$ で示される基で、 n が 0 又は 1~6 の整数であるもの、特に n が 2 であるものが好ましい。

【0026】 K の定義において、フェニルアルキル基と

は、フェニル環が置換基で置換されるか、無置換のベンジル基、フェネチル基などを意味する。フェニル環に置換される置換基としては、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、トリフルオロメチル基などの炭素数 1~6 のハロゲン化されていてもよい低級アルキル基；メトキシ基、エトキシ基など上記の低級アルキル基に対応する低級アルコキシ基；ニトロ基；塩素、臭素、フッ素などのハロゲン原子；カルボキシ基；ベンジロキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、 n -プロポキシカルボニル基、 n -ブチロキシカルボニル基など、上記の低級アルコキシ基に対応する炭素数 1~6 の低級アルコキシカルボニル基；アミノ基；炭素数 1~6 のモノ低級アルキルアミノ基；炭素数 1~6 のジ低級アルキルアミノ基；カルバモイル基；アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基など、炭素数 1~6 の脂肪族飽和モノカルボン酸から誘導されるアシルアミノ基；シクロヘキシルオキシカルボニル基；メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基などの炭素数 1~6 の低級アルキルアミノカルボニル基；メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、 n -プロピルカルボニルオキシ基など前記に定義した低級アルキル基に対応する炭素数 1~6 の低級アルキルカルボニルオキシ基；水酸基；ホルミル基；エトキシメチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基などの低級アルコキシ（炭素数 1~6）低級アルキル（炭素数 1~6）基などを挙げるができる。置換基は同一又は異なる 1~3 個で置換されていてもよい。これらの置換基の中では炭素数 1~6 の低級アルコキシ基、炭素数 1~6 の低級アルキル基、水酸基が好ましい。

【0027】

【化 15】

----- は単結合もしくは二重結合を意味する。

【0028】二重結合である場合の例をあげれば、上記式で表されるインダノリデニル基である場合をあげることができる。

【0029】本発明において、薬理学的に許容できる塩とは、例えば塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、磷酸塩などの無機酸塩、蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩を挙げるができる。また置換基の選択によっては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、

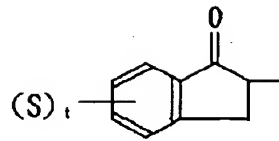
ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、 N,N' -ジベンジルエチレンジアミン塩などの有機アミン塩、アンモニウム塩などを形成する場合もある。

【0030】なお、本発明化合物は、置換基の種類によっては不斉炭素有し、光学異性体が存在しうるが、これらは本発明の範囲に属することはいうまでもない。具体的な例を一つ述べれば、 J がインダノン骨格を有する場合、不斉炭素有するので幾何異性体、光学異性体、ジアステレオマーなどが存在しうるが、何れも本発明の範囲に含まれる。

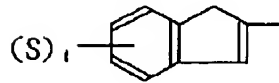
【0031】これらの定義を総合して特に好ましい化合物群をあげれば次のとおりである。即ち、第 1 の化合物

群として、一般式 (I) において、J が式
【 0 0 3 2 】

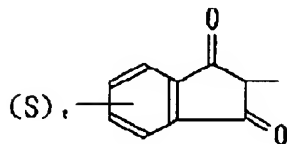
【 化 1 6 】



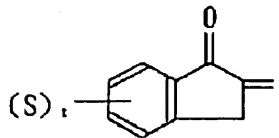
インダノニル



インデニル



インダンジオニル



インダノリデニル

【 0 0 3 3 】 (式中、S 及び t は前記の意味を示す。) で表される基から選択された一価又は二価の基であり、B が式 $-(CH_2)_n-$ で示される基で、n が 1 ~ 10 の整数である化合物、特に下記に示す化合物が挙げられる。

【 0 0 3 4 】

- 1 - ベンジル - 4 - ((5,6-ジメトキシ-1-インダノン) - 2 - イリデニル) メチルピペリジン
- 1 - ベンジル - 4 - ((5-メトキシ-1-インダノン) - 2 - イル) メチルピペリジン
- 1 - ベンジル - 4 - ((5,6-ジエトキシ-1-インダノン) - 2 - イル) メチルピペリジン
- 1 - ベンジル - 4 - ((5,6-メチレンジオキシ-1-インダノン) - 2 - イル) メチルピペリジン
- 1 - (m-ニトロベンジル) - 4 - ((5,6-ジメトキシ

- 1 - インダノン) - 2 - イル) メチルピペリジン

1 - (m-フルオロベンジル) - 4 - ((5,6-ジメトキシ-1-インダノン) - 2 - イル) メチルピペリジン

1 - ベンジル - 4 - (3 - ((5,6-ジメトキシ-1-インダノン) - 2 - イル) プロピル) ピペリジン

1 - ベンジル - 4 - ((5-イソプロポキシ-6-メトキシ-1-インダノン) - 2 - イル) メチルピペリジン

1 - ベンジル - 4 - ((5,6-ジメトキシ-1-インダノン) - 2 - イリデニル) プロベニル) ピペリジン

また、他の化合物群として、一般式 (I) において、J が式

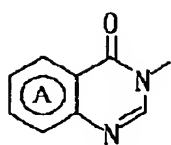
【 0 0 3 5 】

【 化 1 7 】

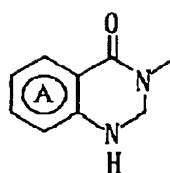
30

31

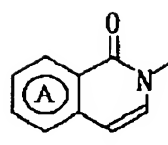
32



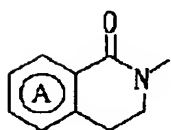
(a)



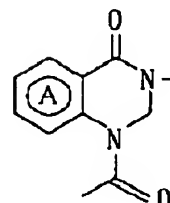
(b)



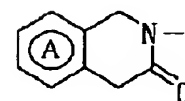
(c)



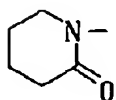
(d)



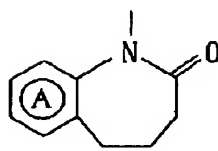
(e)



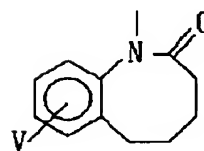
(g)



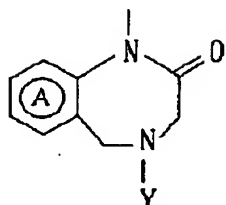
(h)



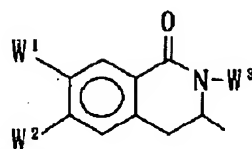
(j)



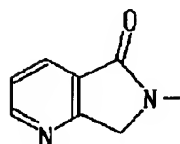
(k)



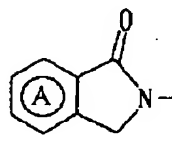
(l)



(n)



(p)



(q)

【 0 0 3 6 】 (式中、フェニル環 A、Y、V、W¹、W² 及び W³ は前記の意味を示す。) で表される基から選択された一価の基であり、B が式 - (CH₂)_n - で示される基で、n が 0 又は 1 ~ 6 の整数、特に n が 2 である化合物が挙げられる。

【 0 0 3 7 】 本発明化合物の製造方法は種々考えられるが、代表的な方法について述べれば以下の通りである。

【 0 0 3 8 】 製造方法 A

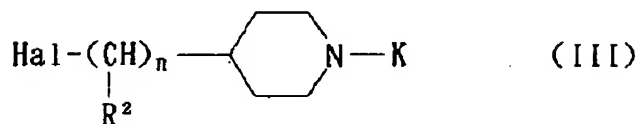
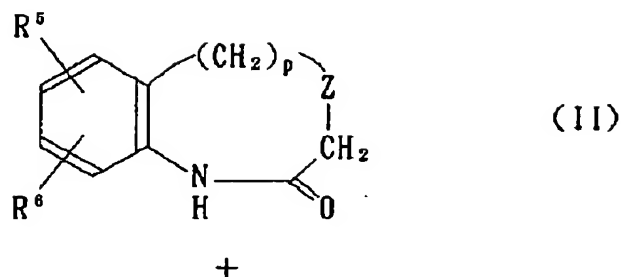
J がキナゾロン、テトラハイドロイソキノリン-オン、テトラハイドロベンゾジアゼピン-オン、ヘキサハイドロベンゾアゾシン-オンから選択された環状アミド化合物から誘導される一価の基である場合は次のような方法で製造することができる。

【 0 0 3 9 】

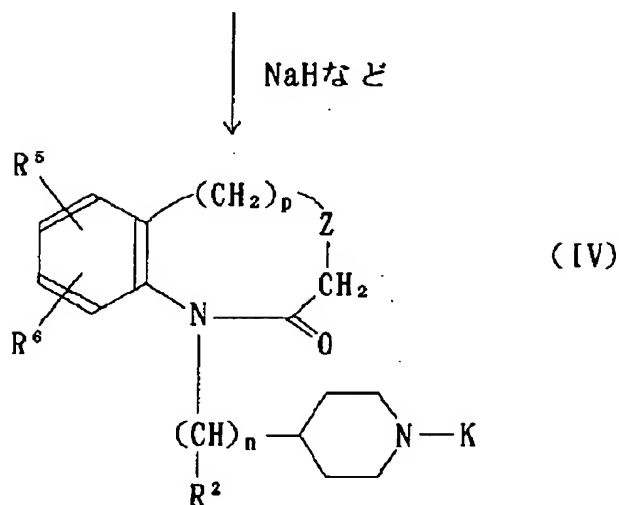
【 化 1 8 】

33

34



NaH など



【 0 0 4 0 】 (式中、 R^5, R^6 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子であり、 p は 1 ~ 3 の整数であり、 Z は式 $-\text{CH}_2-$ で示される基、又は式



【 0 0 4 2 】 で示される基、 Hal はハロゲン原子を意味する。 R^2, n, K は前記の意味を有する。) 即ち、一般式

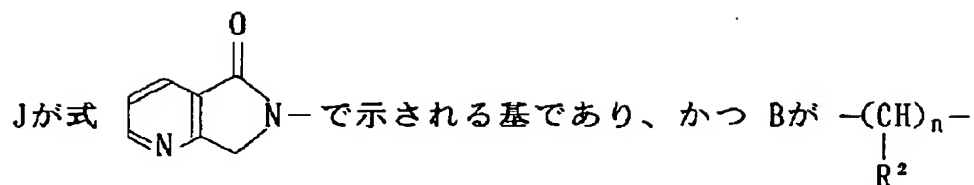
(II) で表される置換 -1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5H - 1 - ベンツアゼピン - 2 - オンを、例えばジメチルホルムアミド溶媒中で、一般式 (III) で表される化合物と、例えばナトリウムハイドライドの存在下に縮合し

て、目的物質の一つである一般式 (IV) で表される化合物を得ることができる。

【 0 0 4 3 】 製造方法 B

【 0 0 4 4 】

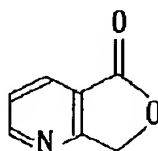
【 化 2 0 】



【 0 0 4 5 】 で示される基である場合は次の製造方法によっても製造できる。

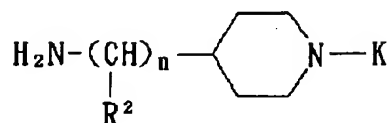
【 0 0 4 6 】

10 【 化 2 1 】

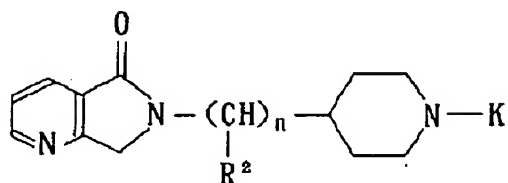


(V)

+



(VI)



(VII)

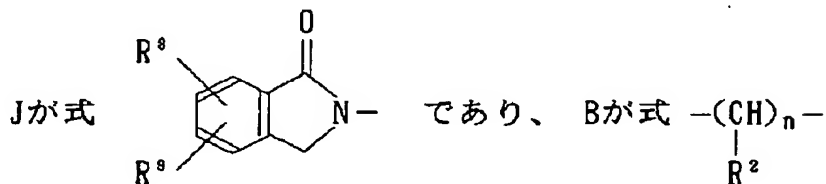
【 0 0 4 7 】 即ち、2-ハイドロキシメチルニコチン酸ラクトン (V) と、一般式 (VI) で表される化合物とを、常法により反応せしめて、目的物質の一つである一般式 (VII) で表される化合物を得ることができる。反応温度は 200℃ 前後が好ましい。

【 0 0 4 8 】 製造方法 C

一般式 (I) において、

【 0 0 4 9 】

【 化 2 2 】



【 0 0 5 0 】 で表される基である場合 (R^8, R^9 は前記の R^1, R^1 の定義と同様の意味を有する。 n, R^2 は前記と同様の意味を有する。) は次の製造方法によっても製造でき

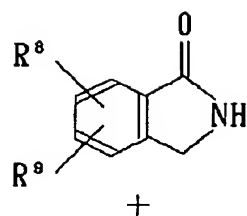
る。

【 0 0 5 1 】

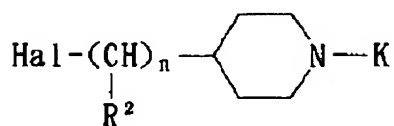
【 化 2 3 】

37

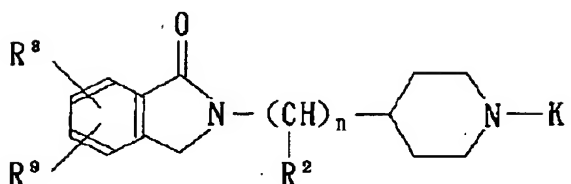
38



(VIII)



(III)



(IX)

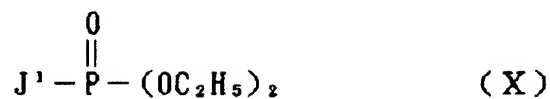
【 0 0 5 2 】 即ち、一般式 (VIII) で表される置換 2,3 - ジヒドロオキシピロロ (3,4-b) ベンゼンと、一般式 (III) で表される化合物とを、例えば水素化ナトリウム存在下に、例えばジメチルホルムアミドなどの溶媒中、加熱下に反応せしめて、目的物質の一つである化合物 (IX) を得ることができる。

【 0 0 5 3 】 製造方法 D

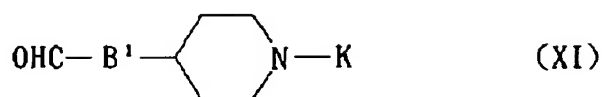
本発明において、J が、フェニル基が置換されてもよいインダノニル又はインダンジオニルから選択された基である場合は、例えば次の二つの方法によって製造できる。

【 0 0 5 4 】

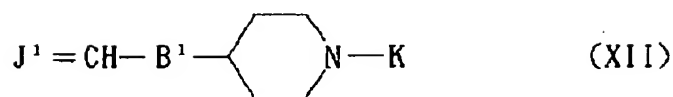
【 化 2 4 】

製造方法 1

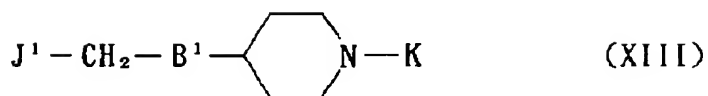
+



塩 基



還 元



【0055】（式中、 J^1 はJが上記の定義である場合を示し、 B^1 は上記のBの定義において最左端の炭素原子に結合している基を除いた残基を意味する。）即ち、一般式（X）で表されるホスホナートに一般式（XI）で表されるアルデヒド化合物を反応せしめて（Wittig反応）、目的物質の一つである一般式（XII）で表される化合物を得、次いでこれを接触還元して目的物質の一つである化合物（XIII）を得ることができる。

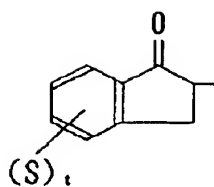
【0056】Wittig反応を行う際の触媒としては、例えばナトリウムメチラート（MeONa）、ナトリウムエチラー

ト（EtONa）、t-BuOK、NaHなどを挙げるができる。この際溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン（THF）、ジメチルホルムアミド（DMF）、エーテル、ニトロメタン、ジメチルスルホキシド（DMSO）などを挙げるができる。また、反応温度は室温から100℃程度が好ましい結果を与える。接触還元を行う際は、例えばパラジウム炭素、ラネーニッケル、ロジウム炭素などを触媒として用いることが好ましい結果を与える。

【0057】

【化25】

なお、Jが式

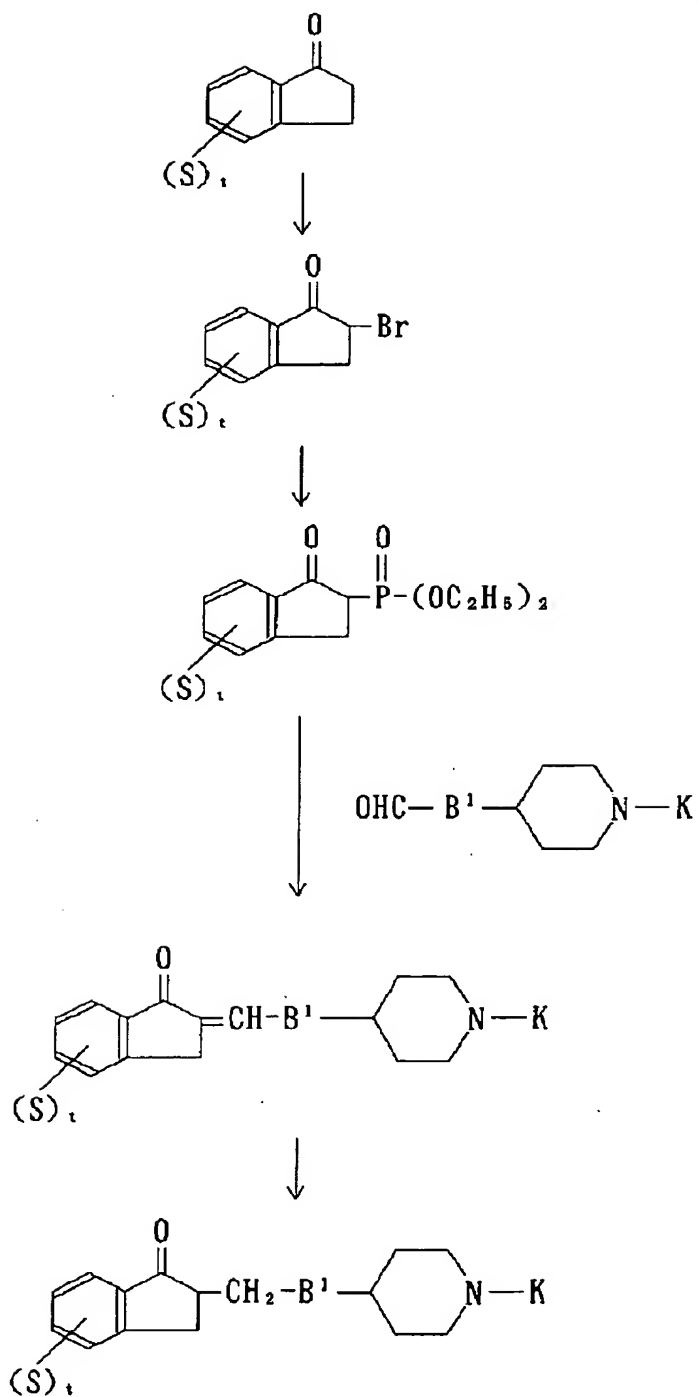


で示される基である場合

を具体的に示せば、以下のとおりである。

【 0 0 5 8 】

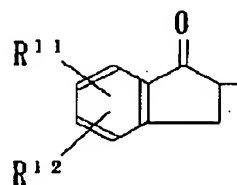
【 化 2 6 】



【 0 0 5 9 】

【 化 2 7 】

なお、更に J が式



で示される基

45

シ基、ハロゲンである場合をいう)であり、Bが式-(C_nH_{2n})-で示される基(式中、nは1~6で示される基を意味する)であり、

【 0 0 6 1 】

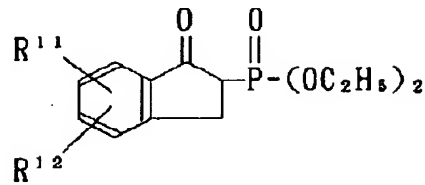
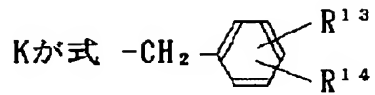
【 化 2 8 】

46

【 0 0 6 2 】(式中、R¹³, R¹⁴ は、R¹¹, R¹² と同様の定義とする)で示される基である場合を具体的に示せば次の通りである。

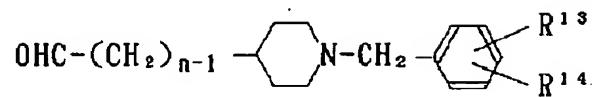
【 0 0 6 3 】

【 化 2 9 】

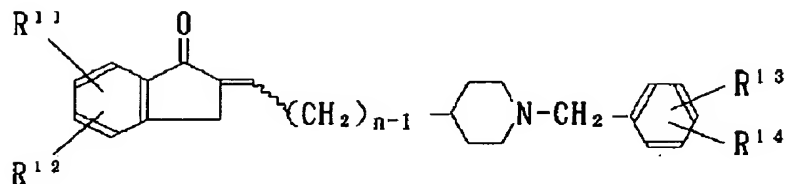


(X)'

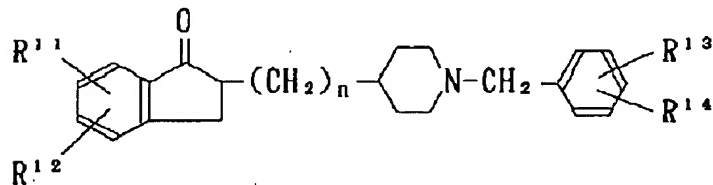
+



(XI)'



(XII)'



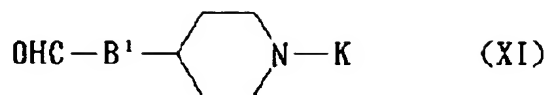
(XIII)'

【 0 0 6 4 】

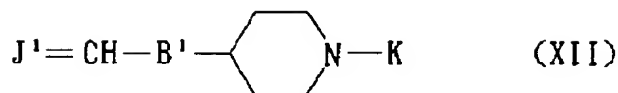
【 化 3 0 】

製造方法 2

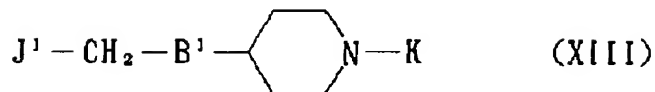
+



塩 基



還 元



【0065】即ち、一般式(XIV)で表される置換若しくは無置換のインダノンなどの化合物と一般式(XI)で表されるアルデヒド体と、常法によりアルドール縮合を行い、目的物質の一つである一般式(XII)で表される化合物を得る。本反応は、例えばテトラヒドロフランなどの溶媒中でジイソプロピルアミンとn-ブチルリチウムヘキサン溶液によりリチウムジイソプロピルアミドを生成させ、好ましくは約-80℃の温度でこれに上記の一般式(XIV)で表される化合物を加える。次いで一般式(XI)で表されるアルデヒド体を加えて常法により反応せしめ、室温まで昇温させることによって脱水させ、エノン体である一般式(XII)で表される化合物を得る。

【0066】本反応の別方法として、両者(XIV)と(XI)をテトラヒドロフランなどの溶媒に溶解し、約0℃にて、例えばナトリウムメチラートなどの塩基を加えて、室温にて反応させることによる方法によっても製造することができる。

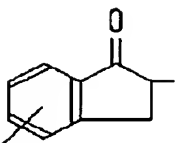
【0067】上記の製造方法によって得られたエノン体(XII)を前記に示したと同様の方法により還元することにより、一般式(XIII)で表される化合物を得ることができる。

【0068】

【化31】

49

50

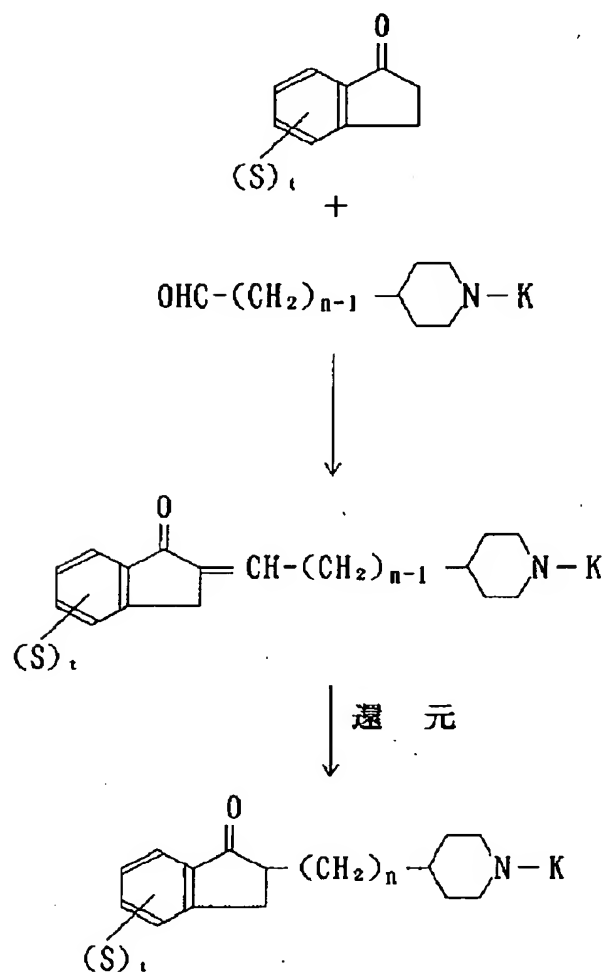
Jが式  で示される基であり、Bが式 $-(CH_2)_n-$

(S)_t

で示される基である場合を具体的に示せば以下のとおりである。

【 0 0 6 9 】

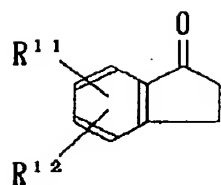
【 化 3 2 】



【 0 0 7 0 】 製造方法 1 に記載したと同様に、一具体例 40 【 0 0 7 1 】
 を示せば次の通りである。 【 化 3 3 】

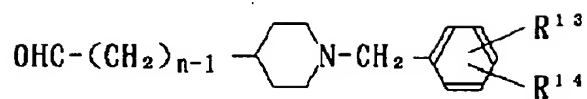
51

52

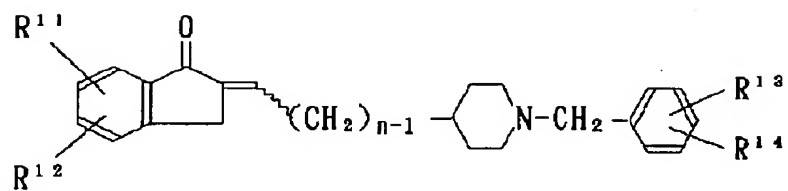
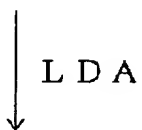


(XIV)'

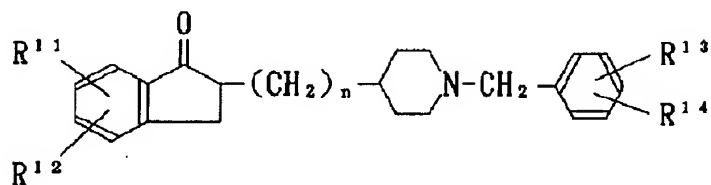
+



(XI)'



(XII)'



(XIII)'

【 0 0 7 2 】 製造方法 E

I がフェニル基の部分が置換されていてもよいインデニル基を示す場合は、以下の方法によっても製造すること

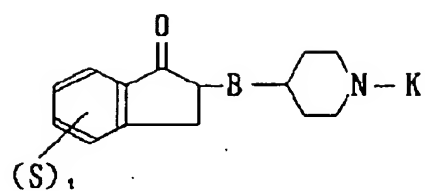
ができる。

【 0 0 7 3 】

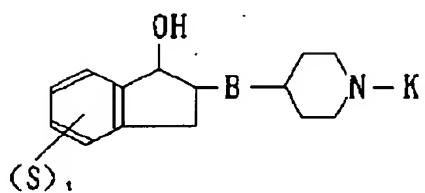
【 化 3 4 】

53

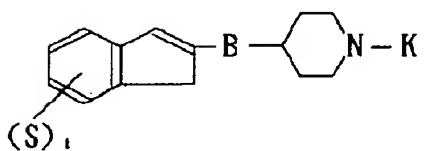
54



還元
NaBH₄



脱水



【 0 0 7 4 】 即ち、化合物 (XV) を 0℃～室温にて、例えば水素化ホウ素ナトリウムなどで還元することにより、化合物 (XVI) を得、化合物 (XVI) を常法により塩酸などの存在下脱水させて、目的物質の一つである化合物 (XVII) を得ることができる。

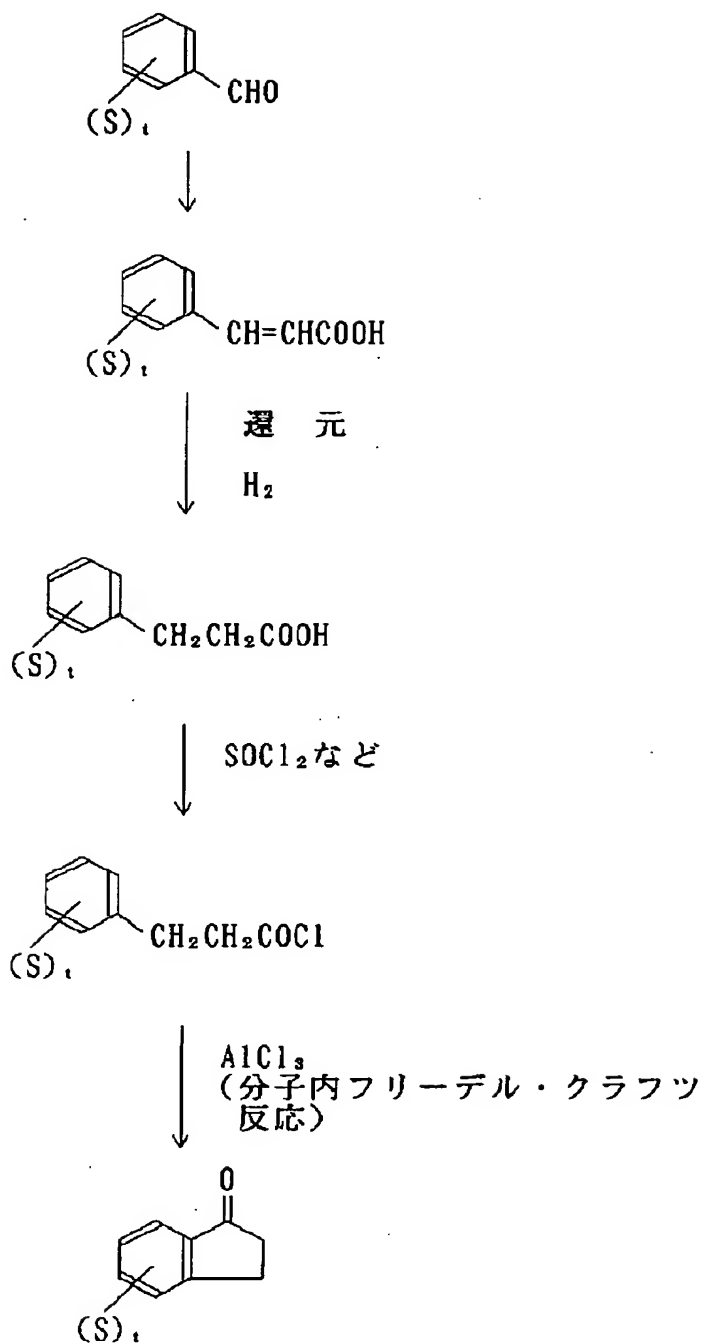
【 0 0 7 5 】 なお、製造方法 D～E において、出発物質として用いるインダノン類は市販品を用いるか又は以下の方法により製造される。

【 0 0 7 6 】

【 化 3 5 】

55

56



【 0 0 7 7 】 一方、アルデヒド体は例えば以下の方法により製造することができる。

【 0 0 7 8 】

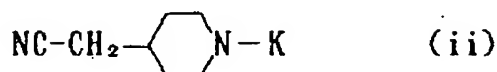
40 【 化 3 6 】

57

58

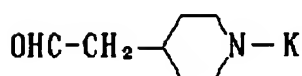


又は



還元

DIBAL
(ジイソブチルアルミニウム
ハライド)



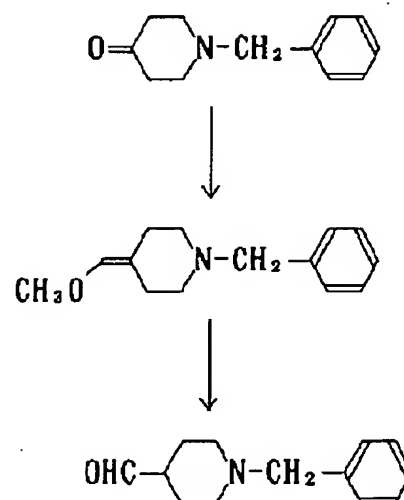
【0079】即ち上記の如く、式 (i) 又は式 (ii) で示される化合物を出発物質とし〔ただし式 (ii) で示される化合物の場合は上記の方法によりアルデヒド体とした後〕、これらを下記に示すウィテッヒ反応などを繰り返したり、組み合わせたりすることにより増炭反応を行い、目的とする出発物質を得ることができる。

【0080】ウィテッヒ試薬としては、例えば1炭素増長のときはメトキシメチレントリフェニルホスホランを用い、2炭素増長のときはホルミルメチレントリフェニルホスホランを用いる。メトキシメチレントリフェニルホスホランは、メトキシメチレントリフェニルホスホニウムクロライドとn-ブチルリチウムとから、例えばエーテル又はテトラヒドロフラン中で生成させる。この中にケトン体又はアルデヒド体を加えてメトキシビニル体とした後、酸処理によってアルデヒドを合成することができる。特定の場合の具体例を以下に示す。

【0081】

【化37】

具体例 1

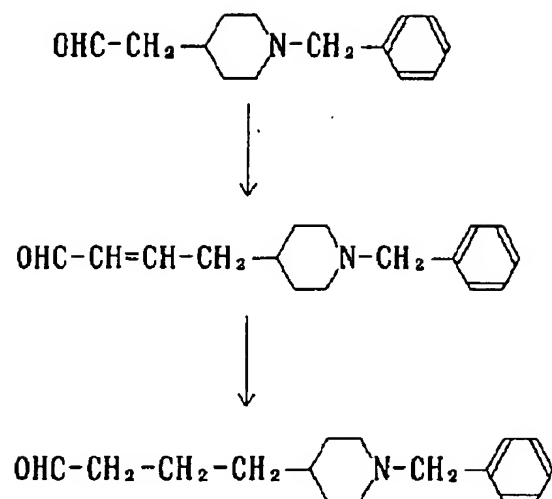


【0082】一方、ホルミルメチレントリフェニルホスホランを用いる場合は、原料となるケトン体又はアルデヒド体のエーテル、テトラヒドロフラン又はベンゼン溶液中にウィテッヒ試薬を加え、室温から加熱還流することによって合成することができる。

【0083】このようにして合成した不飽和アルデヒド体は、必要により接触還元して飽和アルデヒド体とすることができる。この際の触媒としては、パラジウム炭素、ラネーニッケル、ロジウム炭素などが好ましい。

【0084】

【化38】

具体例 2

【0085】 以上のようにして得られる、本発明に係わる環状アミン誘導体及びその酸付加塩は各種老人性痴呆症、特にアルツハイマー型老年痴呆の治療に有用である。

【0086】 本発明に係わる環状アミン誘導体及びその酸付加塩の有用性を示すために、薬理試験結果を以下に説明する。

【0087】 実験例 1In vitro アセチルコリンエステラーゼ阻害作用

アセチルコリンエステラーゼ源として、マウス脳ホモジネートを用いて、Ellmanらの方法¹⁾ に準拠してエステラーゼ活性を測定した。マウス脳ホモジネートに、基質

としてアセチルチオコリン、被検体及びDTNBを添加し、インキュベーション後、産生したチオコリンがDTNBと反応し、生じる黄色産物を412nmにおける吸光度変化として測定し、アセチルコリンエステラーゼ活性を求めた。検体のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性は50%阻害濃度(IC₅₀)で表した。結果を表1及び表2に示す。

【0088】 1) Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V. and Featherstone, R.M. (1961) Biochem. Pharmacol., 1, 88 ~ 95

【0089】

【表1】

20

30

化 合 物	AChE阻害活性 IC ₅₀ (μM)	化 合 物	AChE阻害活性 IC ₅₀ (μM)
1	0.23	16	0.15
4	0.10	18	0.025
5	0.017	20	0.030
6	0.013	29	0.80
7	0.051	31	1.0
8	0.009	33	0.017
9	0.068	38	0.0075
10	0.040	41	0.0016
11	0.001	43	0.10
12	0.00082	46	0.28
13	0.0015	48	0.004

【 0 0 9 0 】

【 表 2 】

化 合 物	AChE阻害活性 IC ₅₀ (μM)	化 合 物	AChE阻害活性 IC ₅₀ (μM)
49	0.081	72	0.0084
50	0.012	73	0.0042
51	0.02	74	0.017
52	0.085	75	0.14
53	0.013	76	0.033
54	0.2	77	0.011
55	0.069	78	0.0054
56	0.0071	79	0.003
57	0.0013	80	0.0049
58	0.38	81	0.01
59	0.0054	82	0.002
60	0.023	83	0.04
61	0.009	84	0.16
62	0.035	85	0.004
63	0.014	86	0.1
64	0.41	87	0.046
65	0.049	88	0.0018
66	0.062	89	0.22
67	0.43	92	0.18
68	0.06	93	0.0089
70	0.5	94	0.22
71	0.05	98	0.62

【 0 0 9 1 】 実験例 2

スコボラミンの受動回避学習障害に対する作用¹⁾

Wistar系雄性ラットを用い、装置としてはstep through型の明暗箱を使用した。試行の1時間前に検体を経口投与し、30分前にスコボラミン0.5mg/kg(ip)を処置した。訓練試行では明室に動物を入れ、暗室に入った直後にギロチンドアを閉め電気ショックを床のグリットから与えた。6時間後に保持試行として再び動物を明室に入れ、暗室に入るまでの時間を測定し評価した。効果は生食投与群とスコボラミン投与群の反応時間の差を100%とし検体により何%拮抗したか(Reverse%)で表した。

【 0 0 9 2 】 *1 Z.Bokolanecky & Jarvik: Int. J. Neurop 50

harmacol. 217~222(1967)

40 結果を表3に示す。

【 0 0 9 3 】

【表3】

化合物 No.	用量 (mg/kg)	Reverse%
45	0.5	22
	1.0	38

【 0 0 9 4 】 上記の薬理実験例から強力なアセチルコリ

ンエステラーゼ阻害作用を有していることが明らかとされた。

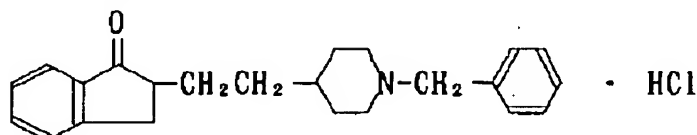
【0095】本発明化合物(Ⅰ)のうち、Ⅰがフェニル環が置換されていてもよいインダノンから誘導される基である場合の化合物が最も好ましい。即ち、特に、Ⅰがフェニル環が置換されていてもよいインダノンから誘導される基である場合の化合物は、従来のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤とは構造を著しく異にすること、強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有することのほか、主作用－副作用巾が大きいこと、作用持続が長いこと、水溶性が高く、且つ極めて安定な化合物であり、製剤上有利であること、及び生体利用率が優れ、first pass effectを受けにくく、且つ脳内移行性もよいなどの特徴を有している。

【0096】従って、本発明の目的は、種々の痴呆症、脳血管障害後遺症に有効な新規な化合物、及びその化合物製造方法、及びその化合物を有効成分とする新規な医薬を提供するにある。

【0097】なお、本発明化合物の代表的化合物(前記表3の化合物45)について、ラットにおける毒性試験を行ったところ、約100mg/kg以上で重篤な毒性を示さなかった。

【0098】本発明化合物は、各種老人性痴呆症；特にアルツハイマー型老年痴呆、脳卒中(脳出血、脳梗塞)、脳動脈硬化症、頭部外傷などに伴う脳血管障害；脳炎後遺症、脳性麻痺などに伴う注意力低下、言語障害、意欲低下、情緒障害、記憶障害、幻覚－妄想状態、行動異常などの治療、予防、緩解、改善などに有効である。更に、本発明化合物は強力かつ選択性の高い抗コリンエステラーゼ作用を有するので、これらの作用に基づく医薬としても有用である。即ち、アルツハイマー型老年痴呆のほか、例えばハンチントン舞蹈病、匹克病、晩発性異常症などにも有用である。

【0099】本発明化合物をこれらの医薬として使用する場合、経口投与若しくは非経口投与により投与されるが、通常は静脈内、皮下、筋肉内など注射剤、坐薬若しくは舌下錠など非経口投与により投与される。投与量は、症状の程度；患者の年齢、性別、体重、感受性差；



【0105】1-ベンジル-4-〔2-〔(1-インダノン)-2-イリデニル〕〕エチルピペリジン0.37gをメタノール10mlに溶解し、5%ロジウム－炭素 0.1gを加えた。室温常圧にて24時間水素添加した後、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。この残渣をシリカゲルカラム(塩化メチレン：メタノール＝200：1)にて精製

投与方法；投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類；有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、通常成人1日あたり約 0.1～300mg、好ましくは約1～100mgであり、これを通常1日1～4回にわけて投与する。

【0100】本発明化合物を製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で注射剤、坐薬、舌下錠、錠剤、カプセル剤などの剤型とする。注射剤を調製する場合には、主薬に必要によりpH調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加し、常法により静脈、皮下、筋肉内注射剤とする。その際必要により常法により凍結乾燥物とすることも可能である。

【0101】懸濁剤としての例を挙げれば、例えばメチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げるができる。溶解補助剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マグロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステルなどを挙げるができる。また安定化剤としては、例えば亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等が、保存剤としては、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げるができる。

【0102】

【実施例】以下に実施例に従って本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の技術的範囲がこれらの実施例の範囲に限定されるものでないことはいうまでもない。なお、下記の実施例において、NMRの値はすべてフリー体での測定値を示す。

【0103】実施例1

1-ベンジル-4-〔2-〔(1-インダノン)-2-イリデニル〕〕エチルピペリジン・塩酸塩

【0104】

【化39】

し、溶出液を減圧濃縮した後、残渣を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸－酢酸エチル溶液を加え、さらに減圧濃縮して結晶を得た。これをメタノール－IPEから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物0.33g(収率80%)を得た。

【0106】

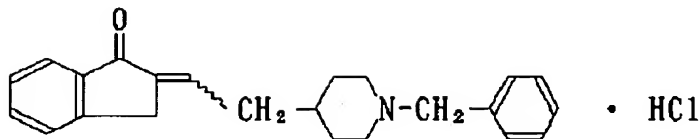
67

・融点(℃) : 224 ~ 225

・元素分析値 ; C₂₁H₂₁N O · HCl として

理論値(%) C 74.68, H 7.63, N 3.79

実測値(%) C 74.66, H 7.65, N 3.77

実施例 2

【0108】60%水素化ナトリウム0.32gをヘキサンにて洗浄後、THF 10mlを加えた。この中へ0℃にてジエチル1-インダノン-2-イルホスホナート2.12gのTHF 30ml溶液を滴下した。室温にて30分撹拌した後、再び0℃に冷却し、1-ベンジル-4-ピペリジンアセトアルデヒド3.43gのDMF 10ml溶液を加えた。室温で2時間、50℃で2時間さらに2時間加熱還流した後、0℃にてメタノールと20%硫酸を加えた。10分後飽和水酸化ナトリウム水溶液にて塩基性とし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム(塩化メチレン:メタノール=500:1)にて精製した。溶出液を減圧濃縮した後、残渣を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮して

標題化合物0.78g(収率27%)を得た。なお、ジエチル1-インダノン-2-イルホスホナートを1.37g回収した。

【0109】

・分子式 ; C₂₁H₂₁N O · HCl・¹H-NMR(CDCl₃) δ ;

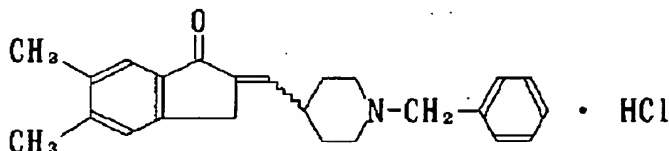
1.10~2.13(7H, m)、2.26(2H, t)、2.88(2H, bd)、3.48(2H, s)、6.72~7.07(2H, m)、7.30(5H, s)、7.10~8.00(5H, m)

実施例 3

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン・塩酸塩

【0110】

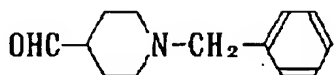
【化41】



【0111】(a) 1-ベンジル-4-ピペリジンカルバルデヒドの合成

【0112】

【化42】



【0113】メトキシメチレントリフェニルホスホニウムクロライド26.0gを無水エーテル200mlに懸濁させ、1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液を室温にて滴下した。室温にて30分間撹拌した後、0℃に冷却し、1-ベンジル-4-ピペリドン14.35gの無水エーテル30ml溶液を加えた。室温にて3時間撹拌した後不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。これをエーテルに溶解し、1N塩酸にて抽出した。さらに水酸化ナトリウム水溶液にてpH 12とした後、塩化メチレンにて抽出した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムにて精製し、油状物質5.50g(収率33%)を得た。これをメタノール40mlに溶解し、1N塩酸40mlを

加えた。3時間加熱還流した後、減圧濃縮し、残渣を水に溶解後水酸化ナトリウム水溶液にてpH 12とし、塩化メチレンにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムにて精製し、標題化合物2.77g(収率54%)を油状物質とした得た。

【0114】

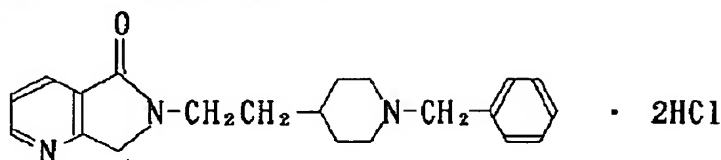
・分子式 ; C₂₁H₂₁N O・¹H-NMR(CDCl₃) δ ;

1.40~2.40(7H, m)、2.78(2H, dt)、3.45(2H, s)、7.20(5H, s)、9.51(1H, d)

(b) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成

この反応はアルゴン雰囲気で行った。無水THF 10ml中にジイソプロピルアミン2.05mlを加え、さらに0℃にて1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液9.12mlを加えた。0℃にて10分撹拌した後、-78℃まで冷却し、5,6-ジメトキシ-1-インダノン2.55gの無水THF 30ml溶液とへ

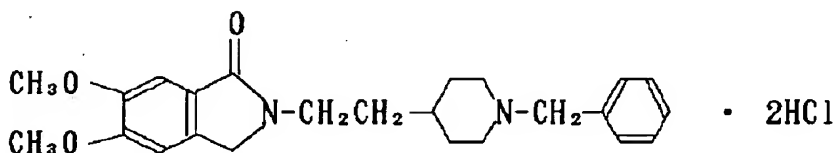
キサメチルホスホルアミド 2.31ml を加えた。−78℃ にて 15 分攪拌した後、(a) で得た 1-ベンジル-4-ピペリジンカルバルデヒド 2.70g の無水 THF 30ml 溶液を加えた。室温まで徐々に昇温し、さらに室温にて 2 時間攪拌した後、1% 塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチルにて抽出し、さらに合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラム (塩化メチレン: メタノール = 500 : 1 ~ 100 : 1) にて精製した。溶出液を減圧濃縮した後、残渣を塩化メチレンに溶解し、10% 塩酸-酢酸エチル溶液を加え、さらに減圧濃縮して結晶を得た。これを塩化メチレン-IP E から再結晶化し、次の物性を有する標題化合物 3.40g



【0117】 2-ヒドロキシメチルニコチン酸ラクトン 12.6g、4-(2-アミノエチル)ベンジルピペラジン 40g をシールドチューブ中で 200℃、7 時間攪拌する。その後、シリカゲルカラムで精製し、常法により塩酸塩にすることにより目的物の二塩酸塩 6.37g を得た。

【0118】

- ・融点 (℃) : 143.5 ~ 145
- ・元素分析値 : $C_{21}H_{25}N_3O \cdot 2HCl$ として



【0120】 2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシオキシピロロ [3,4-b] ベンゼン 0.5g を触媒量のヨウ化カリウムとともに DMF に溶解する。これを冷却下、攪拌しながら水素化ナトリウム (60%) を 0.21g 加える。その後、2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシオキシピロロ [3,4-b] ベンゼン 1g を加え、80℃ で 4 時間攪拌する。終了後、 H_2O を加え、クロロホルム抽出し、クロロホルム層を水洗、乾燥 ($MgSO_4$)、溶媒を留去してシリカゲル精製すると目的物の油状物を得る。これを常法により塩酸塩にすることによりクリーム色の結晶を約 0.2g 得た。

(収率 62%) を得た。

【0115】

- ・融点 (℃) : 237 ~ 238 (分解)
- ・元素分析値 : $C_{21}H_{25}N_3O \cdot HCl$ として
- 理論値 (%) C 69.64, H 6.82, N 3.38
- 実測値 (%) C 69.51, H 6.78, N 3.30

実施例 4

2-[4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル]-2,3-ジヒドロ-1-オキシピロロ [3,4-b] ピリジン・

10 二塩酸塩

【0116】

【化 4 3】

- 理論値 (%) C 61.77, H 6.66, N 10.29
- 実測値 (%) C 61.49, H 6.68, N 9.98

実施例 5

2-[4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル]-2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシオキシピロロ [3,4-b] ベンゼン・塩酸塩

【0119】

【化 4 4】

【0121】

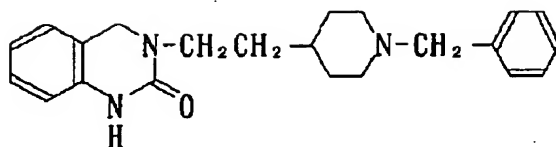
- ・分子式 : $C_{24}H_{29}N_3O_3 \cdot 2HCl$
- ・ 1H -NMR ($CDCl_3$) δ ;
- 1.12 ~ 3.4 (9H, m), 2.72 ~ 3.00 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.62 (2H, t), 3.95 (6H, s), 4.26 (2H, s), 6.90 (1H, s), 7.28 (6H, s)

実施例 6

3-[2-(1-ベンジル-4-ピペリジル)エチル]-2-(1H, 3H)-キナゾリンオン

【0122】

【化 4 5】



【0123】4-〔N-(α -アミノベンジル)エチル]-1-ベンジルピペリジン25.6g、1,1'-カルボニルジイミダゾール15g、メタノール100mlを12時間加熱還流を行う。反応後、水をあげ、メチレンクロライドで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製(5% MeOH-CH₂Cl₂)し、酢酸エチルより、2回再結晶を行い標題化合物3.0gを得る。

【0124】

・分子式: C₂₂H₂₇N₃O

・¹H-NMR(CDCl₃) δ ;

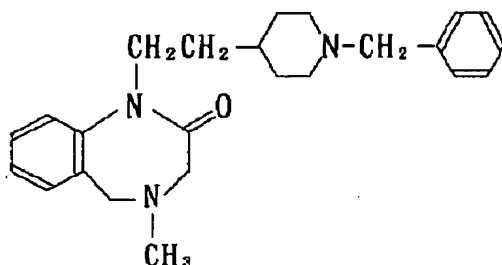
1.0~2.1(9H, m)、2.7~3.0(2H, m)、3.2~3.6(4H, m)、4.4(2H, s)、6.5~7.4(8H, m)、7.75(1H, s)

実施例7

1-〔4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-メチル-5H-[1,4]-ベンゾジアゼピン-2-オン・二塩酸塩

【0125】

【化46】



・ 2HCl

【0126】ナトリウムヒドライド0.35gをジメチルホルムアミド(DMF)0.5mlに懸濁させ、氷冷下撹拌、これに1,2,3,4-テトラヒドロ-4-メチル-5H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン0.52gをDMF 3mlに溶かして滴下し、室温で30分間撹拌する。ここへN-ベンジル-4-(2-クロロエチル)ピペリジン塩酸塩0.81gをDMF 3mlに溶かして滴下し、60~70℃で7時間撹拌する。氷水にあげ、塩化メチレンで抽出する。飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製後、常法で塩酸塩とする。淡黄色非晶質0.17gを得る(収率13.5%)。

【0127】

・分子式: C₂₂H₂₇N₃O・2HCl

・¹H-NMR(CDCl₃) δ ;

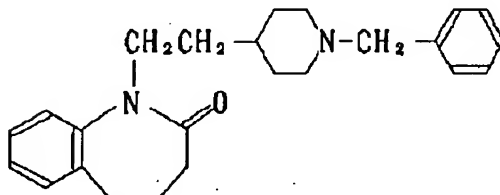
1.25~2.02(9H, m)、2.52(3H, s)、2.79~2.95(2H, bd)、3.10(2H, s)、3.48(2H, s)、3.54(2H, s)、3.91(2H, bt)、7.14~7.45(9H, m)

実施例8

1-〔4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾジアゼピン-2-オン・塩酸塩

【0128】

【化47】



・ HCl

【0129】ナトリウムヒドライド0.27gをジメチルホルムアミド(DMF)0.5mlに懸濁させ、氷冷下撹拌する。これに1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾジアゼピン-2-オン0.60gをDMF 4mlに溶かして滴下す

る。60℃で15分間加熱後、氷冷し、N-ベンジル-4-(2-クロロエチル)ピペリジン塩酸塩1.02gを加え、その後、60℃で3時間30分撹拌する。放冷後、氷水にあげ、塩化メチレンで抽出する。水洗後、硫酸マグネシウ

73

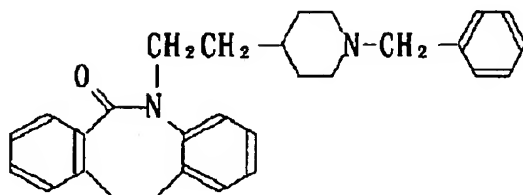
ムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去する。シリカゲルクロマト精製後、常法で塩酸塩とし、標題化合物 1.40 g を得る (収率 94.8%)。

【 0 1 3 0 】

・ 分子式 ; $C_{27}H_{30}N_2O \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3) \delta$;

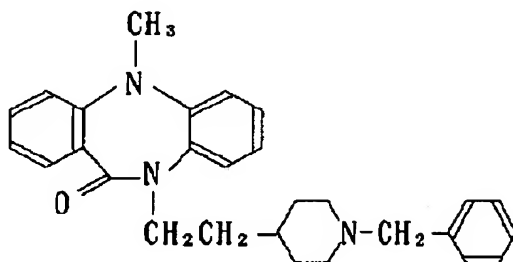
1.20~1.92(11H, m) 、 2.20~2.24(4H, bs) 、 2.60~2.88



・ HCl

【 0 1 3 2 】 5,6,11,12-テトラヒドロベンゾ [b,f] アゾミン-6-オン 2.24 g と 60% 水素化ナトリウムをジメチルフォルムアミド 20 ml に入れ、60℃で 1 時間加熱撹拌後、1-ベンジル-4-クロロエチルピペリジン 0.7 g を加え、さらに 3.5 時間反応する。反応液を水 20 ml にあ

【 0 1 3 3 】



・ HCl

【 0 1 3 5 】 ナトリウムハイドライド 0.25 g をジメチルホルムアミド (DMF) に懸濁させて氷冷下撹拌する。ここへ、10,11-ジハイドロ-5-メチル-5H-ジベンゾ

[b,e] [1,4]-ジアゼピン-11-オン 0.58 g を DMF 5 ml に溶かして滴下する。40~50℃で 20 分間撹拌し、次いで氷冷して、4-(アミノエチル)-1-ベンジルピペリジン 0.71 g を加え、45~55℃で 6 時間撹拌する。氷水にあけて塩化メチレンで抽出する。飽和食塩水で有機層を洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムで精製し、常法により塩酸塩として標題化合物 0.78 g を淡黄色非晶質として得る (収率 65.4%)。

74

(4H, m) 、 3.44(2H, s) 、 7.12~7.24(9H, m)

実施例 9

N-(4-(1'-ベンジルピペリジル)エチル)-5,6,11,12-テトラヒドロベンゾ[b,f]アゾミン-6-オン・塩酸塩

11,12-テトラヒドロベンゾ[b,f]アゾミン-6-オン・塩酸塩

【 0 1 3 1 】

【 化 4 8 】

・ 分子式 ; $C_{27}H_{30}N_2O \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3) \delta$;

1.1~2.2(9H, m) 、 3.7~4.1(4H, m) 、 4.15~4.5(2H, m) 、 4.46(2H, s) 、 6.8~7.4(13H, m)

20 実施例 10

10-(4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル)-10,11-ジハイドロ-5-メチル-5H-ジベンゾ[b,e]

[1,4]ジアゼピン-11-オン・塩酸塩

[1,4]ジアゼピン-11-オン・塩酸塩

【 0 1 3 4 】

【 化 4 9 】

【 0 1 3 6 】

・ 分子式 ; $C_{27}H_{30}N_2O \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3) \delta$;

1.20~1.91(11H, m) 、 2.60~3.00(2H, bs) 、 3.22(3H, s) 、 3.41(2H, s) 、 6.87~7.08(3H, m) 、 7.08(9H, m) 、 7.64(1H, dd)

実施例 11

1-(3-フルオロベンジル)-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩

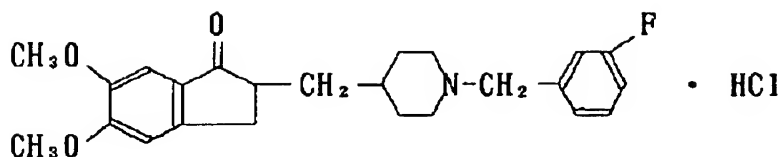
1-(3-フルオロベンジル)-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩

【 0 1 3 7 】

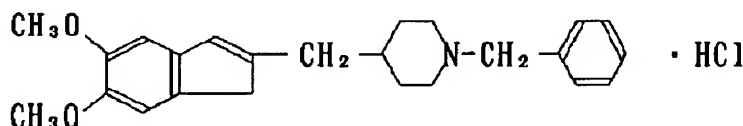
【 化 5 0 】

75

76



【0138】 4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン0.25gをTHF 6mlに溶解し、トリエチルアミン0.29mlと3-フルオロベンジルブロミド0.13mlを加えた。2時間加熱還流した後、減圧濃縮し、酢酸エチルにて希釈し、10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムにて精製した。さらに常法により塩酸塩とし、塩化メチレン-IPEから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物0.27g(収率72%)を得た。



【0141】 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノール)-2-イル]メチルピペリジン0.24gを塩化メチレン5mlに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮した。得られた残渣を塩化メチレン-IPEから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物0.24g(収率95%)を得た。

【0142】

- ・融点(℃) ; 216 ~ 217 (分解)
- ・元素分析値 ; $C_{24}H_{29}NO_2 \cdot HCl$ として

【0139】

- ・融点(℃) ; 230 ~ 232 (分解)
- ・元素分析値 ; $C_{24}H_{29}NO_2 \cdot HCl$ として
- 理論値(%) C 66.43, H 6.74, N 3.23
- 実測値(%) C 66.18, H 6.79, N 3.11

実施例 1.2

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシインデン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩

【0140】

【化51】

- 理論値(%) C 72.07, H 7.56, N 3.50
- 実測値(%) C 71.82, H 7.63, N 3.33

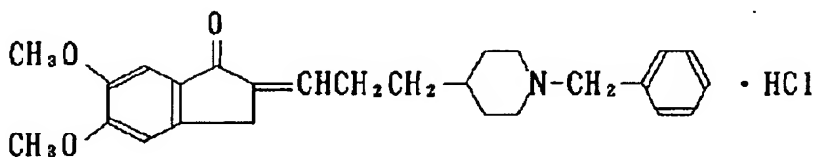
実施例 1.3

1-ベンジル-4-[(3-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イルデニル]]-プロピルピペリジン・塩酸塩

【0143】

【化52】

30



【0144】 無水THF 5ml中にジイソプロピルアミン0.31mlを加え、さらに0℃にて1.6Mn-ブチルリチウムヘキサン溶液1.39mlを加えた。0℃にて10分間攪拌した後、-78℃まで冷却し、5,6-ジメトキシ-1-インダノン0.39gの無水THF 5ml溶液とヘキサメチルホスホリアルミド0.35mlを加えた。-78℃にて15分間攪拌した後、3-(1-ベンジル-4-ピペリジン)プロピオンアルデヒド0.50gの無水THF 5ml溶液を加えた。室温まで徐々に昇温し、さらに室温にて3時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムにて精製し、常法により塩酸塩とし、標

題化合物0.55g(収率61%)を油状物質として得た。

【0145】

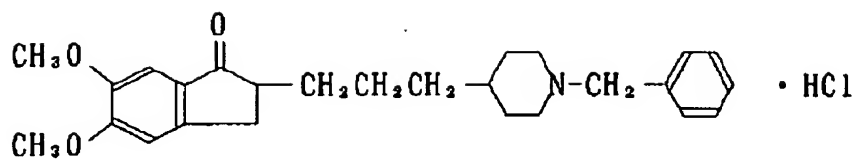
- ・分子式 ; $C_{28}H_{33}NO_2 \cdot HCl$
- ・ 1H -NMR($CDCl_3$) δ ;
- 1.10~3.00(13H, m), 3.45(2H, s), 3.50(2H, s), 3.90(3H, s), 3.95(3H, s), 6.58~7.20(3H, m), 7.27(5H, s)

実施例 1.4

1-ベンジル-4-[(3-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]]-プロピルピペリジン・塩酸塩

【0146】

【化53】



【 0 1 4 7 】 1-ベンジル-4-〔3-〔(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル〕プロピル
 ピペリジン0.40gをTHF 15mlに溶解し、10%パラジウム-炭素 0.1gを加えた。室温常圧にて2時間水素添加した後、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムにて精製し、常法により塩酸塩とし、標題化合物0.37g (収率84%)を油状物質として得た。

【 0 1 4 8 】

・分子式 ; $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$

・ $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ;

1.00~3.30(18H,m), 3.38,3.43(total 2H,each s), 3.85(3H,s), 3.90(3H,s), 6.77,6.83(total 1H,each s), 7.05,7.10(total 1H,each s), 7.18,7.20(total 5H,each s)

実施例 1 5 ~ 9 8

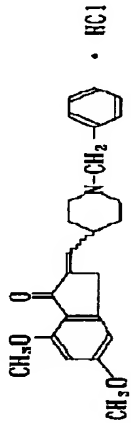
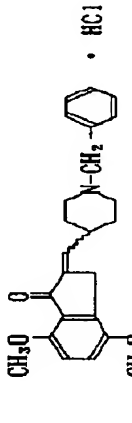
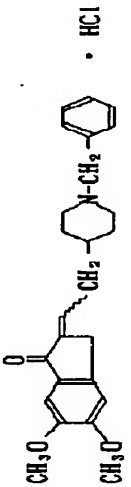
実施例 1 ~ 1 4 と同様にして合成した化合物を表 4 ~ 2 5 に示す。

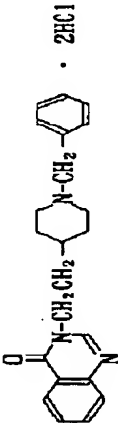
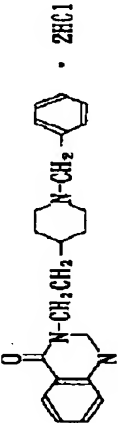
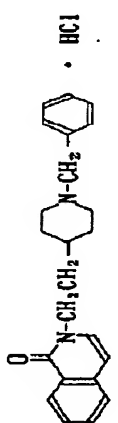
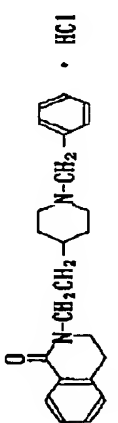
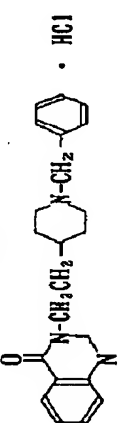
【 0 1 4 9 】

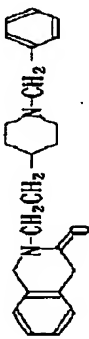
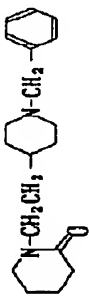
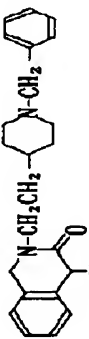
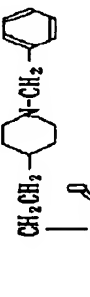
【表 4】

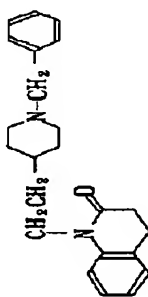
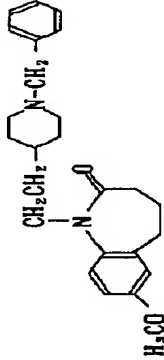
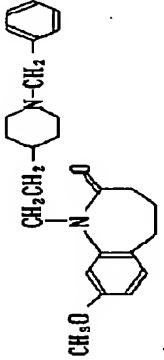
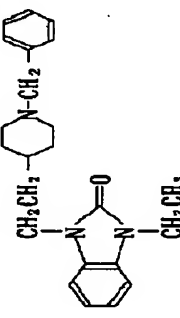
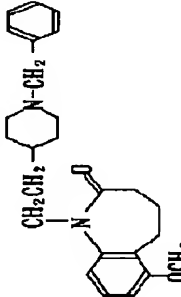
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
15		融点 (°C) : 247~248 (分解) 元素分析値 (C ₂₃ H ₂₇ NO ₃ ・HCl として) 理論値 (%) C 68.73 H 7.02 N 3.48 実測値 (%) C 68.70 H 6.99 N 3.35
16		融点 (°C) : 196~197 元素分析値 (C ₂₂ H ₂₆ NO ₃ ・HCl として) 理論値 (%) C 74.24 H 7.36 N 3.94 実測値 (%) C 74.25 H 7.56 N 3.80
17		融点 (°C) : 203~204 (分解) 元素分析値 (C ₂₃ H ₂₇ NO ₃ ・HCl として) 理論値 (%) C 71.58 H 7.31 N 3.63 実測値 (%) C 71.58 H 7.25 N 3.65
18		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.10~3.40 (14H, m), 3.48 (2H, s), 3.81 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.25 (1H, bs), 6.42 (1H, bs), 7.25 (5H, s) 分子式 : C ₂₃ H ₂₆ NO ₃ ・HCl
19		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.05~3.40 (14H, m), 3.45 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.75 (2H, ABq), 7.22 (5H, s) 分子式 : C ₂₃ H ₂₆ NO ₃ ・HCl

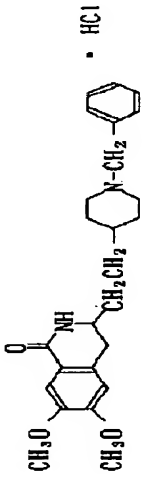
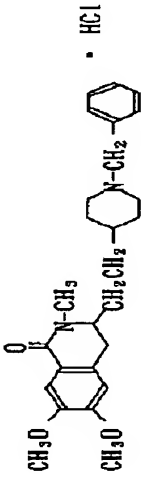
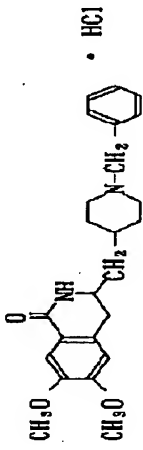
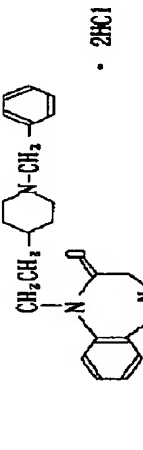
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
20		融点 (°C) ; 201~202 (分解) 元素分析値(C ₂₃ H ₂₁ NO ₅ ・HCl として) 理論値(%) C 69.83 H 7.50 N 3.26 実測値(%) C 69.13 H 7.42 N 3.31 %H ₂ O (%) 69.25 7.53 3.23
21		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ; 1.10~3.40(1H, m), 3.50(2H, s), 3.85(3H, s), 3.93(3H, s), 4.25(1H, bs), 6.81(1H, s), 7.07 (1H, s), 7.22(5H, s) 分子式 ; C ₂₃ H ₂₇ NO ₄
22		融点 (°C) ; 225~226 (分解) 元素分析値(C ₂₃ H ₂₅ NO ₅ ・HCl として) 理論値(%) C 69.08 H 6.55 N 3.50 実測値(%) C 68.78 H 6.43 N 3.50
23		融点 (°C) ; 169~170 (分解) 元素分析値(C ₂₃ H ₂₉ NO・HCl として) 理論値(%) C 74.67 H 6.84 N 3.96 実測値(%) C 74.42 H 6.61 N 3.76
24		融点 (°C) ; 120~122 元素分析値(C ₂₃ H ₂₅ NO ₅ ・HCl として) 理論値(%) C 71.96 H 6.83 N 3.65 実測値(%) C 71.84 H 6.85 N 3.46

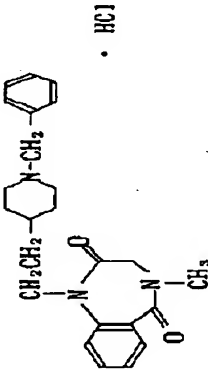
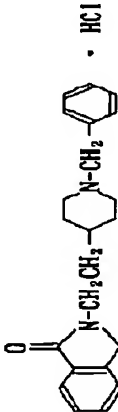
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
25		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.40~2.40(7H, m), 2.80(2H, bd), 3.48(2H, s), 3.51(2H, bd), 3.82(3H, s), 3.86(3H, s), 6.30 (1H, bd), 6.43(1H, bd), 6.50(1H, bt), 7.23(5H, s) 分子式 : C ₂₄ H ₂₇ NO ₃ · HCl
26		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.40~2.50(7H, m), 2.86(2H, bd), 3.50(4H, s), 3.90(3H, s), 3.94(3H, s), 6.59(1H, dt), 6.78 (2H, ABq), 7.22(5H, s) 分子式 : C ₂₄ H ₂₇ NO ₃ · HCl
27		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10~2.32(9H, m), 2.80(2H, bd), 3.52(4H, s), 3.89(3H, s), 3.93(3H, s), 6.71(1H, tt), 6.84 (1H, s), 7.20(1H, s), 7.24(5H, s) 分子式 : C ₂₅ H ₂₉ NO ₃ · HCl

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
28		融点 (°C) : 135~140 (分解) 元素分析値(C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O · 2HClとして) 理論値(%) C 62.86 H 6.47 N 10.00 実測値(%) C 59.22 H 6.63 N 9.14 %H ₂ O (%) 59.06 6.76 9.39
29		融点 (°C) : 80~82 (分解) 元素分析値(C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O · 2HClとして) 理論値(%) C 62.56 H 6.92 N 9.95 実測値(%) C 60.14 H 7.313 N 9.21 1 · H ₂ O (%) 60.00 7.09 9.54
30		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.1~2.2(9H, m), 2.7~3.1(2H, m), 3.50(2H, s), 4.03(2H, t), 6.50(1H, m), 6.9~7.9(9H, m), 8.47(1H, d) 分子式 : C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O · HCl
31		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.1~2.2(9H, m), 2.7~3.1(4H, m), 3.4~3.7 (6H, m), 7.0~7.6(8H, m), 8.06(1H, m), 分子式 : C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O · HCl
32		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10~2.20(11H, m), 2.27(3H, m), 2.93(2H, dd), 3.48~3.70(4H, m), 7.27(5H, s), 7.28~8.12(4H, m) 分子式 : C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₂ · HCl

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
33	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.10~2.20(9H, m), 2.93(2H, bd), 3.40~3.65 (6H, m), 4.43(2H, s), 7.00~7.50(4H, m), 7.31 (5H, s) 分子式 : C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O · HCl
34	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.10~2.16(13H, m), 2.16~2.50(2H, m), 2.87 (2H, bd), 3.03~3.43(4H, m), 3.48(2H, s), 7.27 (5H, s) 分子式 : C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O · HCl
35	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.10~2.10(9H, m), 1.46(3H, d), 2.87(2H, bd), 3.35~3.72(3H, m), 3.46(2H, s), 4.40(2H, dd), 7.00~7.38(4H, m), 7.28(5H, s) 分子式 : C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O · HCl
36	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.20~2.84(21H, m), 3.44(2H, s), 7.14~7.25 (9H, m) 分子式 : C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O · HCl

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
37	 • HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44~1.80(15H, m), 2.96(2H, bs), 2.56(2H, s), 7.08~7.40(9H, m) 分子式 : $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
38	 • HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24~2.50(5H, m), 2.18(2H, bs), 2.54~2.88 (4H, m), 3.44(2H, s), 3.76(3H, s), 6.64~6.76 (2H, m), 6.99(1H, d), 7.20(5H, s) 分子式 : $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
39	 • HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25~2.20(15H, m), 2.58(2H, bt), 2.88(2H, bs), 3.48(2H, s), 3.75(3H, s), 6.56~6.68(2H, m), 7.00(1H, d), 7.21(5H, s) 分子式 : $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
40	 • HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38~2.02(12H, m), 2.96(2H, d), 5.60(2H, s), 4.94(4H, m), 7.08~7.36(9H, m) 分子式 : $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
41	 • HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32~2.38(15H, m), 2.84~3.02(2H, m), 3.59 (2H, s), 4.09(3H, s), 6.72~6.88(2H, m), 7.20~ 7.44(7H, m) 分子式 : $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
42	 <p style="text-align: center;">• HCl</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.10~2.10(1H, m), 2.60~3.00(4H, m), 3.45(2H, s), 3.45~3.80(1H, m), 3.88(6H, s), 6.22(1H, bs), 6.57(1H, s), 7.20(5H, s), 7.46(1H, s) 分子式 : C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O ₃ • HCl
43	 <p style="text-align: center;">• HCl</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.08~2.10(1H, m), 2.50~2.95(4H, m), 3.01(3H, s), 3.45(2H, s), 3.45~3.60(1H, m), 3.85(6H, s), 6.52(1H, s), 7.10(1H, s), 7.20(5H, s) 分子式 : C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O ₃ • HCl
44	 <p style="text-align: center;">• HCl</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.02~2.12(9H, m), 2.50~3.05(4H, m), 3.43(2H, s), 3.43~3.85(1H, m), 3.88(6H, s), 6.58(1H, s), 6.50~6.82(1H, m), 7.20(5H, s), 7.45(1H, s) 分子式 : C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O ₃ • HCl
45	 <p style="text-align: center;">• 2HCl</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.17(3H, t), 1.10~2.15(9H, m), 2.68(2H, q), 2.89(2H, bd), 3.14(2H, s), 3.51(2H, s), 3.55(2H, s), 3.87(2H, bt), 7.07~7.35(9H, m) 分子式 : C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O ₃ • 2HCl

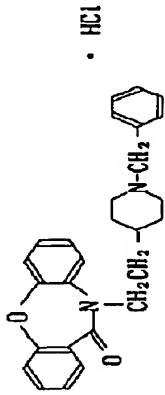
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
46	 <chem>CN1C(=O)c2ccccc2N1C(=O)N(C)CCN3CCCC(C3)Cc4ccccc4.Cl</chem>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : (フリー体) 1.01~2.40(9H, m), 2.70~3.30(4H, m), 3.46(3H, s), 3.54(2H, s), 3.90~4.20(2H, m), 6.90~8.20(9H, m)
47	 <chem>CN1C(=O)c2ccccc2N1C(=O)N(C)CCN3CCCC(C3)Cc4ccccc4.Cl</chem>	分子式 : C ₂₄ H ₃₀ N ₃ O ₂ • HCl ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.12~2.12(9H, m), 2.76~3.00(2H, m), 3.50(2H, s), 3.66(2H, t), 4.36(2H, s), 7.08~7.92(6H, m)

【 0 1 5 7 】

【 表 1 2 】

[0 1 5 8]

[表 1 3]

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
48		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.90~2.10 (9H, m), 2.81 (2H, bd), 3.45 (2H, s), 4.11 (2H, t), 6.98~7.82 (8H, m), 7.21 (5H, s) 分子式 : C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₂ · HCl

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
49		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ; 1.00~3.40(14H, m), 3.47(2H, s), 3.78(3H, s), 6.90~7.50(3H, m), 7.23(5H, s) 分子式 : C ₂₃ H ₂₇ NO ₂ · HCl
50		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ; 1.05~2.12(9H, m), 2.50~3.40(5H, m), 3.48 (2H, s), 3.88(3H, s), 6.98(1H, q), 7.15~7.32 (2H, m), 7.23(5H, s) 分子式 : C ₂₃ H ₂₇ NO ₂ · HCl
51		融点 (°C) ; 199~200 (分解) 元素分析値(C ₂₃ H ₂₇ NO ₂ · HCl として) 理論値(%) C 69.30 H 7.27 N 3.37 実測値(%) C 69.24 H 7.40 N 3.38
52		融点 (°C) ; 198~199 元素分析値(C ₂₃ H ₂₇ NO ₂ · HCl として) 理論値(%) C 69.30 H 7.27 N 3.37 実測値(%) C 69.15 H 7.42 N 3.47
53		融点 (°C) ; 200~201 元素分析値(C ₂₃ H ₂₇ NO ₂ · HCl として) 理論値(%) C 67.33 H 7.23 N 3.14 実測値(%) C 67.10 H 7.16 N 3.00

実施例	構造式	物理化学恒数 (融点、元素分析値、NMR など)
54		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.05~2.15 (9H, m), 2.55~3.43 (5H, m), 3.48 (2H, s), 7.23 (5H, s), 7.23~7.43 (3H, m) 分子式 : C ₂₃ H ₂₁ NOF · HCl
55		融点 (°C) : 175~177 元素分析値 (C ₂₃ H ₂₁ NO · HCl として) 理論値 (%) C 74.88 H 7.63 N 3.79 実測値 (%) C 72.77 H 7.64 N 3.62 H ₂ O (%) 72.90 7.71 3.70
56		融点 (°C) : 211~213 (分解) 元素分析値 (C ₂₃ H ₂₁ NO · HCl として) 理論値 (%) C 74.68 H 7.63 N 3.79 実測値 (%) C 72.68 H 7.49 N 3.70 H ₂ O (%) 72.90 7.71 3.70
57		融点 (°C) : 153~154 元素分析値 (C ₂₃ H ₂₁ NO ₃ として) 理論値 (%) C 75.59 H 7.45 N 3.83 実測値 (%) C 75.77 7.28 3.64
58		融点 (°C) : 170~171 (分解) 元素分析値 (C ₂₃ H ₂₁ NO ₃ として) 理論値 (%) C 75.59 H 7.45 N 3.83 実測値 (%) C 75.61 7.47 3.55

[0 1 6 0]

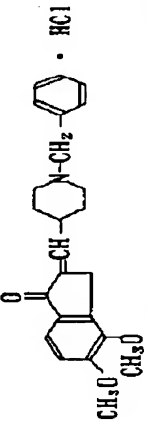
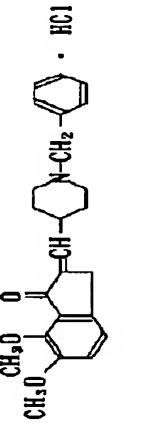
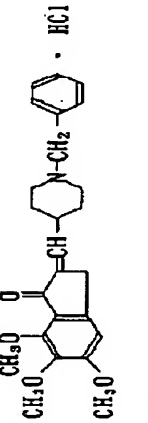
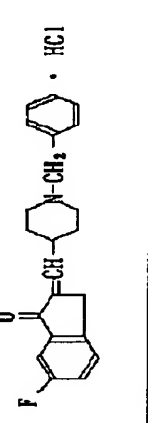
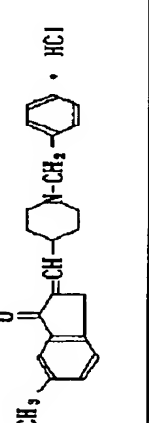
[表 1 5]

【 0 1 6 1 】

【表 16】

実施例	構造式	物理化学恒数 (融点、元素分析値、NMR など)
59		融点 (°C) : 175~176 元素分析値(C ₂₂ H ₁₃ NO ₃ · HCl として) 理論値(%) C 70.33 H 3.15 実測値(%) 70.20 7.46 3.35
60		融点 (°C) : 236~237 (分解) 元素分析値(C ₂₂ H ₁₃ NO ₃ · HCl として) 理論値(%) C 69.08 H 6.55 N 3.50 実測値(%) 68.97 6.82 3.28

実施例	構造式	物理化学恒数 (融点、元素分析値、NMR など)
61		融点 (°C) : 126~127 元素分析値(C ₂₅ H ₂₅ NO ₅ · HCl として) 理論値(%) 実測値(%) C 70.33 H 7.72 N 3.15 O 2.85
62		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.00~3.40(20H, m), 3.50(2H, s), 3.90(3H, s), 3.97(3H, s), 6.88(1H, s), 7.18(1H, s), 7.31 (5H, s) 分子式 : C ₂₇ H ₂₅ NO ₅ · HCl
63		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.05~3.35(22H, m), 3.45(2H, s), 3.85(3H, s), 3.90(3H, s), 6.78(1H, s), 7.08(1H, s), 7.21 (5H, s) 分子式 : C ₂₈ H ₂₅ NO ₅ · HCl
64		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.10~2.50(7H, m), 2.70~3.02(2H, m), 3.48 (2H, s), 3.56(2H, s), 3.79(3H, s), 6.69(1H, dt), 7.02~7.50(3H, m), 7.21(5H, m) 分子式 : C ₂₈ H ₂₅ NO ₅ · HCl
65		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.50~3.57(17H, m), 3.48, 3.50(total 2H, each s), 3.88, 3.85(total 3H, each s), 6.57 ~7.39(4H, m), 7.22(5H, m) 分子式 : C ₂₃ H ₂₅ NO ₅ · HCl

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
66		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58~2.55 (7H, m), 2.79~3.02 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.63 (2H, d), 3.90 (3H, s), 6.63 (1H, dt), 6.93 (1H, d), 7.22 (5H, s), 7.57 (1H, d) 分子式 : $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$
67		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50~2.55 (7H, m), 2.78~3.03 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.56 (2H, d), 3.85 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.62 (1H, dt), 7.07 (1H, d), 7.21 (1H, d), 7.22 (5H, s) 分子式 : $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$
68		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50~2.50 (7H, m), 2.78~3.03 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.53 (2H, d), 3.82 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.03 (3H, s), 6.58 (1H, dt), 6.61 (1H, s), 7.25 (5H, s) 分子式 : $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$
69		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52~2.55 (7H, m), 2.78~3.02 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.59 (2H, s), 6.72 (1H, dt), 7.05~7.55 (3H, m), 7.22 (5H, s) 分子式 : $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$
70		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50~2.55 (7H, m), 2.38 (3H, s), 2.78~3.02 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.57 (2H, s), 6.66 (1H, dt), 7.38~7.60 (3H, m), 7.21 (5H, s) 分子式 : $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$

【 0 1 6 4 】
【表 1 9】

109

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
76		融点 (°C) : 170~171 元素分析値 (C ₂₃ H ₂₅ NO ₅ として) 理論値 (%) C 77.01 H 7.70 N 3.45 実測値 (%) C 77.10 H 7.67 N 3.43
77		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10~2.40 (13H, m), 2.70 ~3.00 (2H, m), 3.45 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.68 (1H, tt), 6.80 (1H, s), 7.20 (6H, s) 分子式 : C ₂₇ H ₂₉ NO ₅ · HCl

[0 1 6 5]

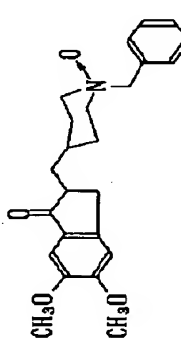
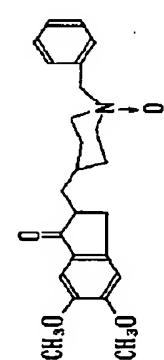
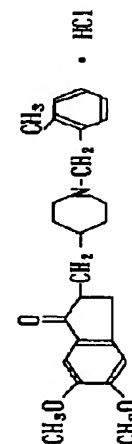
[表 2 0]

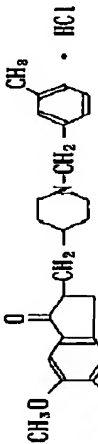
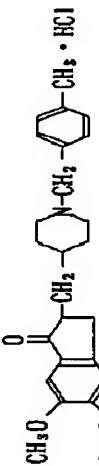
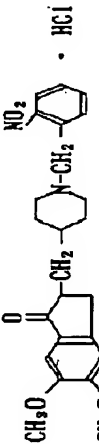
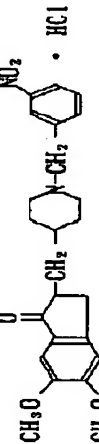
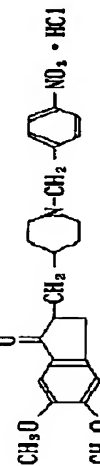
110

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
78		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10~2.40 (15H, m), 2.68 ~3.00 (2H, m), 3.46 (2H, s), 3.50 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.68 (1H, tt), 6.83 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.21 (5H, s) 分子式 : C ₂₈ H ₂₉ NO ₅ · HCl
79		融点 (°C) : 130~135 元素分析値 (C ₂₈ H ₂₉ NO ₅ · HCl として) 理論値 (%) C 70.98 H 6.87 N 3.18 実測値 (%) C 70.81 H 6.72 N 3.10

[0 1 6 6]

[表 2 1]

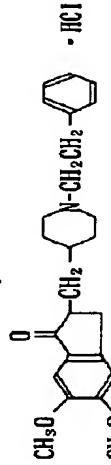
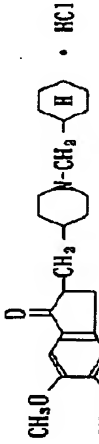
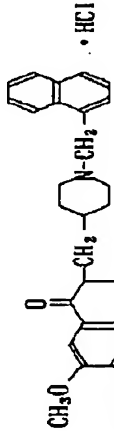
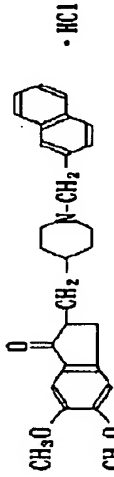
実施例	構造式	物理化学恒数 (融点、元素分析値、NMR など)
80	トランス体 	融点 (°C) : 186~188 (分解) ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.37~1.65(3H), 1.95(1H, m), 2.07(1H, m), 2.18~2.39(2H), 2.63~2.77(2H), 3.08~3.20 (2H), 3.27(1H, dd, J=7.16Hz), 3.31~3.46(2H), 3.92(3H, s), 3.98(3H, s), 4.35(2H, s), 6.88 (1H, s), 7.18(1H, s), 7.35~7.48(3H), 7.56~ 7.69(2H, m)
	シス体 	分子式 : C ₂₂ H ₂₆ NO ₄ 融点 (°C) : 186~188 (分解) ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.46(1H, ddd, J=7.7, 14Hz), 1.58(1H, m), 1.70 (1H, m), 1.76(1H, m), 1.88(1H, ddd, J=7.7, 14Hz), 2.15~2.28(2H), 2.62~2.73(2H), 3.06~3.19 (2H), 3.21~3.32(3H), 3.89(3H, s), 3.95 (3H, s), 4.45(2H, s), 6.84(1H, s), 7.13(1H, s), 7.38~7.48(3H), 7.48~7.57(2H, m)
81	 · HCl	分子式 : C ₂₂ H ₂₆ NO ₄ 融点 (°C) : 220~221 元素分析値 (C ₂₅ H ₃₁ NO ₃ · HCl として) 理論値 (%) C 69.83 H 7.50 N 3.26 実測値 (%) C 70.03 H 7.51 N 3.26

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
82		融点 (°C) ; 212~213 元素分析値(C ₂₃ H ₂₃ NO ₃ ・HCl として) 理論値(%) 実測値(%) C 59.83 H 7.50 N 3.26 3.15
83		融点 (°C) ; 229~230 (分解) 元素分析値(C ₂₃ H ₂₃ NO ₃ ・HCl として) 理論値(%) 実測値(%) C 59.83 H 7.50 N 3.26 3.28
84		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.00~3.50(14H, m), 3.73(2H, s), 3.86(3H, s), 3.93(3H, s), 6.82(1H, s), 7.12(1H, s), 7.22~ 7.80(4H, m)
85		分子式 : C ₂₃ H ₂₃ N ₂ O ₅ ・HCl 融点 (°C) ; 210~211 元素分析値(C ₂₃ H ₂₃ N ₂ O ₅ ・HCl として) 理論値(%) 実測値(%) C 62.54 H 6.34 N 6.08 5.96
86		融点 (°C) ; 234~236 (分解) 元素分析値(C ₂₃ H ₂₃ N ₂ O ₅ ・HCl として) 理論値(%) 実測値(%) C 62.54 H 6.34 N 6.08 5.83

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)												
87		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$; 1.10~3.43(14H, m), 3.52(2H, s), 3.84(3H, s), 3.91(3H, s), 6.35~7.08(7H, m) 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$ 融点 (°C) : 146~148 元素分析値($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$ として) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>理論値(%)</td><td>66.51</td><td>7.29</td><td>3.53</td></tr><tr><td>実測値(%)</td><td>66.73</td><td>7.00</td><td>3.24</td></tr></table>		C	H	N	理論値(%)	66.51	7.29	3.53	実測値(%)	66.73	7.00	3.24
	C	H	N											
理論値(%)	66.51	7.29	3.53											
実測値(%)	66.73	7.00	3.24											
88		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$; 0.78~3.40(14H, m), 3.46(2H, s), 3.85(3H, s), 3.91(3H, s), 5.01(2H, s), 6.78(1H, s), 6.80~ 7.43(9H, m), 7.09(1H, s) 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$												
89		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$; 0.78~3.40(14H, m), 3.46(2H, s), 3.85(3H, s), 3.91(3H, s), 5.01(2H, s), 6.78(1H, s), 6.80~ 7.43(9H, m), 7.09(1H, s) 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$												
90		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$; 0.78~3.40(14H, m), 3.46(2H, s), 3.85(3H, s), 3.91(3H, s), 5.01(2H, s), 6.78(1H, s), 6.80~ 7.43(9H, m), 7.09(1H, s) 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$												
91		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$; 0.78~3.40(14H, m), 3.46(2H, s), 3.85(3H, s), 3.91(3H, s), 5.01(2H, s), 6.78(1H, s), 6.80~ 7.43(9H, m), 7.09(1H, s) 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$												

117

118

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
92		融点 (°C) : 253~256 (分解) 元素分析値 (C ₂₈ H ₃₁ NO ₃ ・HCl として) 理論値 (%) C H N 実験値 (%) 69.83 7.50 3.26 69.60 7.49 3.27
93		融点 (°C) : 225~228 (分解) 元素分析値 (C ₃₄ H ₄₃ NO ₃ ・HCl として) 理論値 (%) C H N 実験値 (%) 68.31 8.60 3.32 68.17 8.49 3.51
94		融点 (°C) : 228~227 (分解) 元素分析値 (C ₃₈ H ₄₁ NO ₃ ・HCl として) 理論値 (%) C H N 実験値 (%) 72.17 6.92 3.01 71.71 7.07 2.85
95		融点 (°C) : 243~245 (分解) 元素分析値 (C ₄₂ H ₄₅ NO ₃ ・HCl として) 理論値 (%) C H N 実験値 (%) 72.17 6.92 3.01 71.75 6.92 2.01

[0 1 7 0]

【 表 2 5 】

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
96		融点 (°C) ; 191~192 元素分析値 (C ₂₇ H ₃₃ NO ₅ ・HCl として) 理論値 (%) C 65.60 H 7.20 N 2.94 実測値 (%) C 65.34 H 7.27 N 2.78
97		融点 (°C) ; 219~221 元素分析値 (C ₂₇ H ₃₃ NO ₅ ・HCl として) 理論値 (%) C 64.09 H 7.17 N 2.77 実測値 (%) C 63.27 H 7.19 N 2.51 H ₂ O (%) 62.86
98		融点 (°C) ; 230~232 (分解) 元素分析値 (C ₂₅ H ₂₉ NO ₅ ・HCl として) 理論値 (%) C 69.35 H 6.65 N 2.31 実測値 (%) C 69.21 H 6.59 N 2.33

フロントページの続き

(51) Int. Cl.

C07D211/10

211/22

211/26

211/44

401/06

識別記号

庁内整理番号

F I

C07D211/10

211/22

211/26

211/44

401/06

211

223

225

239

211

223

225

239

241
243
405/06 211
405/12 211
409/06 211
413/06 211
471/04 113

241
243
405/06 211
405/12 211
409/06 211
413/06 211
471/04 113

- (72) 発明者 飯村 洋一
茨城県つくば市天久保 2-23-5 メ
ゾン学園 103
- (72) 発明者 佐々木 淳
茨城県つくば市春日 4-19-13 エ
ーザイ紫山寮
- (72) 発明者 山西 嘉晴
茨城県竜ヶ崎市松葉 3-2-4
- (72) 発明者 小倉 博雄
茨城県土浦市永国 1115-6
- (72) 発明者 荒木 伸
茨城県つくば市竹園 2-11-6 柏マ
ンション 401号
- (72) 発明者 小笹 貴史
茨城県つくば市吾妻 4-14-5 ヴィ
ラ・エスポワール 206号
- (72) 発明者 窪田 篤彦
茨城県つくば市並木 4-15-1 ニュ
ーライフ並木 406
- (72) 発明者 小笹 美智子
茨城県つくば市吾妻 4-14-5 ヴィ
ラ・エスポワール 206号
- (72) 発明者 山津 清實
神奈川県鎌倉市今泉台 7-23-7
- (56) 参考文献 特開 昭 52-156933 (JP, A
)
特開 昭 56-152475 (JP, A
)
特開 昭 59-186963 (JP, A
)
特開 昭 60-248673 (JP, A
)
特開 昭 61-227565 (JP, A
)
特開 昭 62-129258 (JP, A
)
特開 昭 62-234065 (JP, A
)
特開 昭 62-252762 (JP, A
)
特開 昭 63-239220 (JP, A
)

- 特開 昭 62-181253 (JP, A
)
特開 昭 64-79151 (JP, A)
特開 平 2-169569 (JP, A)
特公 昭 40-6347 (JP, B1)
特公 昭 45-21307 (JP, B1
)
特公 昭 50-24959 (JP, B1
)
特公 昭 60-4187 (JP, B2)
特公 昭 61-47838 (JP, B2
)
米国特許 4145347 (US, A)
米国特許 4734275 (US, A)
欧州特許出願公開 270947 (EP,
A)
国際公開 88/2365 (WO, A)
J. Medicinal Chem.,
33, (1990), p. 1880-1
887
Chemical Abstracts
, 86 (5), (1977), 要約番号
25873a
Medicina, 23 (11), (1
986), p. 1830-1